

AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK II DES KLINIKUMS
GROSSHADERN DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
DIREKTOR: PROF. DR. G. PAUMGARTNER

DIE ENDOKRINE OPHTHALMOPATHIE
PATHOGENETISCHES KONZEPT UND ANALYSE
DIAGNOSTISCHER HILFSMITTEL

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

1980

vorgelegt von
Wolfgang Schöner
aus
München

München 1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551902_0047

AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK II DES KLINIKUMS GROSSHADERN DER
UNIVERSITÄT MÜNCHEN
DIREKTOR: PROF. DR. G. PAUMGARTNER

DIE ENDOKRINE OPHTHALMOPATHIE
PATHOGENETISCHES KONZEPT UND ANALYSE DIAGNOSTISCHER HILFSMITTEL

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Wolfgang Schöner
aus
München

München 1979



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. G. Paumgartner
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H.J. Karl
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	31.1.1980

Meinen Eltern gewidmet

Herrn Prof. Dr. H. J. Karl danke ich für die Überlassung des Themas und für seine freundliche Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. K. Mann, der diese Arbeit betreute, und ohne dessen unermüdliche Hilfe in Rat und Tat ihr Zustandekommen nicht möglich geworden wäre.

Weiter bin ich sehr zu Dank verpflichtet:

Herrn Dr. D. Jüngst für seine unentbehrliche Hilfe bei der Betreuung der ambulanten Patienten, sowie für zahlreiche Diskussionen und wertvolle Anregungen.

Herrn Dr. K. Maier-Hauff für die Bereitstellung der sonographischen Befunde.

Herrn Dr. R. Rothe für die Bereitstellung der computertomographischen Befunde.

Herrn M. Nilges für seine technische Assistenz.

Inhaltsübersicht

	Seite
I. <u>Einleitung und Problemstellung</u>	1
II. <u>Literaturübersicht zu Pathogenese, Klinik und Differentialdiagnose der endokrinen Ophthalmopathie</u>	2
1. Geschichtlicher Überblick	2
2. Heutige Theorien zur Pathogenese	3
2.1 Myositis der extraokulären Muskulatur	4
2.2 Veränderungen des Retrobulbärbindegewebes	5
2.3 Beteiligung der zellulären Immunität	7
2.4 Genetische Komponente	7
3. Häufigkeit und Auftreten der endokrinen Ophthalmopathie	8
4. Klinik und Einteilung der Augensymptome	9
5. Verlauf	10
6. Differentialdiagnose der protrusio bulbi	11
6.1 Einseitige protrusio bulbi	11
6.1.1 Tumoren	11
6.1.2 Vaskuläre Erkrankungen	12
6.1.3 Entzündliche Ursachen	12
6.1.4 Andere seltene Ursachen	12
6.2 Beidseitige protrusio bulbi	12
III. <u>Eigene Untersuchungen, Ergebnisse, Diskussion</u>	13
1. <u>Entwicklung und Einsatz eines Fischbioassays zur Messung exophthalmogener Serumaktivität</u>	13
1.1 Material und Methoden	13
1.1.1 Prinzip der Meßmethode	13
1.1.2 Versuchstiere	13
1.1.3 Narkose	14
1.1.4 Injektionstechnik	14
1.1.5 Meßtechnik	15
1.1.6 Versuchsablauf	15
1.1.7 Standardlösung	15

	Seite
1.1.8	Aufbewahrung der Patientenserum 16
1.1.9	Versuch zur Anreicherung exophthalmogener Serumaktivität 16
1.1.9.1	Ionenaustauschchromatographie mit DEAE-Cellulose 16
1.1.9.2	Isoelektrische Fokussierung 17
1.2	Ergebnisse 18
1.2.1	Zeitliche Veränderungen der ICD der Testfische 18
1.2.2	Bewertungskriterien 22
1.2.3	Klinischer Einsatz des Assays 24
1.2.4	γ -Globulinanreicherung 27
1.3	Diskussion 27
1.3.1	Kritik am Meßprinzip 27
1.3.2	Diskussion der Methodik 29
1.3.2.1	Empfindlichkeit der Fische gegenüber exophthalmogener Aktivität 29
1.3.2.2	Möglichkeiten zur Steigerung der exophthalmogenen Wirkung von Patientenserum 30
1.3.2.3	Veränderungen der biologischen Aktivität bei Lagerung 31
1.3.2.4	Zeitpunkt der Zweitmessung 32
1.3.2.5	Fehlerbreite des Meßverfahrens 33
1.3.3	Bewertungskriterien 33
1.3.4	Klinischer Einsatz des Assays 34
2.	<u>Einsatz und Analyse geeigneter Untersuchungsmethoden zur Diagnostik der endokrinen Ophthalmopathie an einem ausgewählten Patientenkollektiv</u> 36
2.1	Material und Methoden 36
2.1.1	Einteilung des Schweregrades der Augenbefunde 36
2.1.2	Laborchemische Schilddrüsendiagnostik 36
2.1.3	Nuklearmedizinische in-vivo-Diagnostik 37

	Seite
2.1.4	Ultrasonographie der Orbita 37
2.1.5	Computertomographie der Orbita 37
2.2	Ergebnisse 38
2.2.1	Klinische Daten 38
2.2.2	Schilddrüsenfunktion 42
2.2.3	Nuklearmedizinische in-vivo-Diagnostik 44
2.2.4	Antikörperstatus 45
2.2.5	Ultrasonographie (A-scan) 45
2.2.6	Computertomographie 50
2.2.7	Vergleich von Fischbioassay, Ultrasono- graphie und Computertomographie 54
2.3	Diskussion 56
2.3.1	Klassifizierung der Augenbefunde 56
2.3.2	Einteilung der endokrinen Ophthalmopa- thien nach ihrer Schilddrüsenfunktion 57
2.3.2.1	Euthyreote endokrine Ophthalmopathien 57
2.3.3	Diskussion der eingesetzten Unter- suchungsverfahren 60
3.	Zusammenfassung 65
V. <u>Literaturverzeichnis</u>	66
Verzeichnis der im Text verwendeten Abkürzungen	77
Lebenslauf	

I. Einleitung und Problemstellung

Der Exophthalmus bei Mb. BASEDOW kann als endokrine Ophthalmopathie (eO) meist klinisch diagnostiziert werden. Bei euthyreoten Patienten ist dagegen die auch einseitig vorkommende protrusio bulbi differentialdiagnostisch schwierig abzuklären. Raumforderungen tumoröser, vaskulärer oder entzündlicher Genese müssen ausgeschlossen werden. Die Tatsache, daß dafür sehr viele Verfahren angegeben werden (28), kann als Hinweis für die beschränkte Aussagekraft der einzelnen Methoden aufgefaßt werden.

Die Arbeit stützt sich auf Untersuchungen an 44 poliklinischen und stationären Patienten mit ein- oder beidseitigem Exophthalmus oder mit Verdacht auf eine eO. Die Schilddrüsendiagnostik wurde bei diesen Patienten durch drei Verfahren, die Ultrasonographie (A-scan), die Computertomographie (CT) der Orbita und die Bestimmung der exophthalmogenen Aktivität des Serums im Fischbioassay (Fba) ergänzt, um zu klären, welche Maßnahmen bei der eO hilfreich sind, um diese Diagnose zu sichern.

II. Literaturübersicht zu Pathogenese, Klinik und Differentialdiagnose der endokrinen Ophthalmopathie

1. Geschichtlicher Überblick

Erstbeschreiber des Exophthalmus (E) war 1786 PARRY (62). Eine Beziehung von Augensymptomatik und Schilddrüsenkrankheiten wurde bereits Anfang des letzten Jahrhunderts von mehreren Autoren erkannt: 1802 FLAJANI (23), 1835 GRAVES (26) und 1840 v. BASEDOW (4), der Struma, Tachykardie und Exophthalmus (Merseburger Trias) als die drei Kardinalsymptome der klassischen Hyperthyreose (im angloamerikanischen Sprachraum als GRAVES' disease bezeichnet) hervorhob. Zur Terminologie der Augensymptomatik der GRAVES' disease existierten bis vor kurzem noch viele Begriffe (thyreotroper E, progressiver E, maligner E, infiltrative Ophthalmopathie (28)), heute ist aber allgemein der Terminus "Endokrine Ophthalmopathie" (eO) anerkannt (81), obwohl es sich eigentlich nicht um eine Erkrankung des Augapfels sondern der retrobulbären Gewebe handelt.

Die Pathogenese dieses Krankheitsbildes ist bis heute nicht geklärt. BERNARD (1852) vermutete im Sympathikotonus das pathogenetische Prinzip (5), da es ihm gelungen war, durch elektrische Reizung des Sympathikus beim Meerschweinchen einen E zu erzeugen. (Diesen Gedanken griffen 1975 P. und M. STERN wieder auf, die durch intraperitoneale Gabe von Katechol-O-methyltransferase-inhibitoren bei Mäusen und Ratten einen experimentellen E hervorrufen konnten, der auch durch Antisymphathikotonika wieder zur Rückbildung gebracht werden konnte (78)). 1869 postulierte FILEHNE (22) eine zentralnervöse Genese, weil er durch Inzision im

Gebiet der corpora restiformia beim Kaninchen eine protrusio bulbi provozieren konnte. GLEY (1910) (24) stellte zum ersten Mal die Schilddrüse in den Vordergrund. Ebenfalls 1910 diskutierte PONCET (67) zum ersten Mal einen sog. Exophthalmus-produzierenden Faktor, der von der Hypophyse sezerniert werden sollte. Schließlich wandte sich das Interesse ganz den HVL-Extrakten zu, mit denen bei verschiedenen Versuchstieren ein E erzeugt werden konnte (33, 48). Die exophthalmogene Wirkung gereinigter TSH-Präparationen konnte in den 40-iger Jahren von mehreren Autoren gezeigt werden (2, 12). 1945 gelang es zuerst ALBERT (3) bei Fischen mit HVL-Extrakten einen E auszulösen. Ein weiterer wichtiger Schritt waren die Ergebnisse von DOBYNS und WILSON (16), die 1954 allein mit Seren von Patienten mit e0 den gleichen Effekt erzielten. Ihre Ergebnisse wurden bis heute vielfach bestätigt.

Allgemein wurde seither die für diese protrusio bulbi verantwortlich gemachte Substanz, deren Herkunft und Art heute noch diskutiert wird, als Exophthalmus-produzierender Faktor (EPF), oder als "Exophthalmos-producing substance" (EPS) bezeichnet.

2. Heutige Theorien zur Pathogenese

Die e0 wird heute als selbständige Autoimmunerkrankung angesehen, die jedoch in enger Beziehung zu Schilddrüsenautoimmunerkrankungen steht. Das morphologische Substrat dieser Erkrankung sind Veränderungen im Retrobulbärbindegewebe und eine Myositis der extraokulären Muskeln, Vorgänge, denen unterschiedliche Pathomechanismen zugrunde liegen sollen (18):

2.1 Myositis der extraokulären Muskeln

Histologisch läßt sich im akuten Zustand ein Oedem mit lymphozytärer Infiltration, Fragmentation und Nekrose der Muskelfasern beobachten. Die dabei auftretende Volumenzunahme bis um das Zehnfache ist eine der Hauptursachen für die protrusio bulbi. Der chronische Verlauf führt über die Fibrosierung zur Funktionseinknüpfung der Muskeln.

Zur Erklärung dieser Phänomene trägt die Theorie von McDUGALL und KRISS (1975) (54) bei: KRISS gelang 1970 der Nachweis gemeinsamer Lymphabflußwege der Schilddrüse und der retrobulbären Muskeln über tiefe zervikale Lymphknoten (45). Beide Autoren postulierten daraufhin, daß Thyreoglobulinantigenantikörperkomplexe über diese anatomischen Leitschienen von der Schilddrüse in die Orbita gelangen und dort zytotoxische Wirkungen entfalten könnten. Die Aktivierung der Komplementkaskade, die Phagozytenstimulation und die Freisetzung vasoaktiver Stoffe würden dann zur Myositis führen. Für diese Deutung der eO als Immunkomplexkrankheit sprechen einige weitere Befunde. So zeigte KONISHI 1974, daß die Retrobulbärmuskeln Thyreoglobulinantigenantikörperkomplexe wesentlich besser binden als andere Muskeln (44). Weiter ist lange bekannt, daß ein E durch Manipulation an der Schilddrüse entweder erst zur Entstehung gebracht, oder aber verstärkt werden kann. Derartige Beobachtungen wurden nach Schilddrüsenoperationen, nach Thyreostatikatherapie und nach Bestrahlungen in diesem Gebiet gemacht (11, 87). Bei allen diesen Vorgängen werden jeweils größere Mengen von Thyreoglobulinantigen freigesetzt, und könnten Vorgänge der oben beschriebenen Art initiieren. Der Grad der Mitbeteiligung der Orbitamuskeln bei einer Hyperthyreose wäre dabei abhängig von der Menge eingebrachten Antigens (87). Auch der einseitige E findet

hier in der Asymmetrie der Lymphwege eine mögliche Deutung.

2.2 Die Veränderungen des Retrobulbärbindegewebes

Auch hier zeigen die histologischen Untersuchungen im akuten Stadium ein Ödem mit erhöhtem Gehalt an Entzündungszellen. Später stellt sich eine Fibrose des Gewebes mit starker Bindegewebsvermehrung ein, die so die protrusio bulbi mitbewirkt. Erklärungsversuche zur Pathogenese dieser Veränderungen basieren im wesentlichen auf Experimenten am Fisch und am Meerschweinchen.

LATS scheidet aus den Überlegungen aus, da er im Fba keine exophthalmogene Wirkung zeigte, und sich keine Korrelation zwischen dem Nachweis von LATS im McKENZIE-Bioassay und dem Bestehen einer eo nachweisen ließ (56). KOHN und WINAND (45) gelang nach Pepsinspaltung von TSH die Isolierung eines Fragments mit hoher exophthalmogener Aktivität im Fba ohne Schilddrüsen-stimulierende Wirkung. Es bestand aus der β -Kette und dem aminoterminalen Teil der α -Kette von TSH. Die Produktion dieses EPF könnte die Folge einer pathologischen Suppression der normalen TSH-Produktion in der Hypophyse sein. Dieser Faktor band sich spezifisch an Rezeptoren von Fettzellen der dem menschlichen Retrobulbärbindegewebe topographisch entsprechenden Haderschen Drüse beim Meerschweinchen. γ -Globuline von Patienten mit eo konnten diese Bindung verstärken (8). TSH-Fragment und γ -Globuline als Antikörper gegen Rezeptor und TSH-Fragment sollen nach dieser Theorie die Rezeptoren stimulieren und über die Aktivierung der Adenylatzyklase den Transport von anorganischem Sulfat und von n-Azetylglukosamin in die Zelle steigern. Die Aktivierung des Sulfats und der anschließende Anstieg der besonders hygroskopischen Hyaluronsäure und sulfatierten Glukosaminglykane in den Zellen soll dann zum bekannten Ödem

des Retrobulbärtraumes führen.

Die Existenz von TSH-Rezeptoren an Fettzellen verschiedener Gewebe ist schon lange bekannt und wird in Zusammenhang mit der Funktion des braunen Fettgewebes in der Neonatalperiode gebracht (18).

Die Übertragung dieses am Tier entwickelten Modells auf den Menschen ist umstritten. Die Beteiligung eines hypophysären Faktors, TSH, TSH-Untereinheiten oder Spaltprodukte, bei der Pathogenese der e0 wird heute meist negiert, da Fülle einer e0 auch nach Hypophysektomie beobachtet (74), und bei supprimiertem TSH, wie auch bei euthyreoten e0, keine pathologisch erhöhte Sekretion freier α oder β -Ketten des TSH gefunden wurden. Außerdem werden in einer neueren Arbeit von TENG (79) die Existenz von TSH-Rezeptoren an den Zellen der Haderschen Drüse verneint, und somit die Ergebnisse von KOHN und WINAND in Frage gestellt.

Wahrscheinlich bleibt aber an obigen Überlegungen die Beteiligung ophthalmopathischer Immunglobuline. Hierbei wird die Existenz eines ganzen Spektrums abnormer γ -Globuline angenommen, die durch Toleranzverlust gegenüber Gruppen von Gewebsantigenen entstanden sein könnten und auch für die seltenen Begleitkrankheiten der e0, die Akropachie (Osteoarthropathia hypertrophicans) und das praetibiale Myxödem verantwortlich sind. γ -Globuline von Patienten mit e0 zeigten allein im Fba exophthalmogene Wirkung (15, 92). S. MELSER u.a. (18) konnten darüberhinaus belegen, daß auch beim Meerschweinchen nicht nur Hypophysenextrakte, sondern auch Immunglobuline von Patienten mit e0 zu einer Vergrößerung der Haderschen Drüse führen. Ähnliches gelang PISAREV (66), der die Möglichkeit der Erzeugung einer experimentellen protrusio durch zirkulierende Antikörper gegen Gewebe der Haderschen Drüse zeigte. Die durch Immunisierung mit einem Homogenat der Ha-

derschen Drüse induzierten Veränderungen fanden sich nur im Retrobulbärgewebe des Tieres und waren histologisch den Befunden beim Menschen ähnlich. Weiter vermutet man eine gewisse Verwandtschaft dieser Immunglobuline zu denen, die für die Pathogenese der Hyperthyreose verantwortlich gemacht werden (LATS, LATS-Protector, TSI). Das gehäuft parallele Auftreten von Hyperthyreose und eO könnte hierin seine Ursache haben.

2.3 Beteiligung der zellulären Immunität

Neben den bisher besprochenen Funktionen des humoralen Immunsystems wird auch die Beteiligung des zellulären Immunsystems bei der Pathogenese der eO diskutiert. In Arbeiten von MAHIEU und WINAND 1972 (51) und von MUNRO 1973 (58) konnte nach Exposition von Retrobulbärantigenen gegenüber Leukozyten von Patienten mit eO ein "migration inhibiting factor" (MIF) als Hinweis für eine Beteiligung der zellulären Immunität nachgewiesen werden. Auch hier gelang der Nachweis eines Unterschiedes zwischen Retrobulbärantigen und Schilddrüsenantigen, woraus gefolgert wurde, daß auch verschiedene Lymphozytenpopulationen für die Pathogenese der beiden Krankheitsbilder eO und Hyperthyreose verantwortlich seien. Über das Ausmaß der Beteiligung des humoralen und des zellulären Immunsystems an den schließlich resultierenden Veränderungen des Retrobulbärbindegewebes und der Augenmuskeln herrschen je nach Arbeitsgruppe unterschiedliche Meinungen.

2.4 Genetische Komponente

Für eine genetische Mittdeterminierung der eO sprechen Befunde von MAYR 1976 (53), die bei Patienten mit hy-

perthyreoter e0 signifikant häufiger als bei Patienten mit einer reinen Hyperthyreose das HLA-CW-3-Locusantigen fanden. Andere Autoren beschreiben ein gehäuftes Auftreten des HLA-B-8-Antigens bei Mb. BASEDOW (29, 90).

3. Häufigkeit und Auftreten der e0

Eine protrusio bulbi wird bei Mb. BASEDOW je nach Literaturangaben in sehr unterschiedlichem Ausmaß, nämlich in 30 % bis 70 % gefunden (11, 37, 63). Umgekehrt gehen etwa 2/3 der e0 mit einer hyperthyreoten Stoffwechsellaage einher (41). Die gleiche Augensymptomatik kann sich bei primärer Hypothyreose (9), bei Hashimotothyreoiditis (11), sowie nach Strumaresektionen, Thyreostatika- oder Radiojodtherapie (s.o.) (11, 87) und bei Patienten, die iatrogen zu abrupt von einer hyperthyreoten in eine euthyreote oder sogar hypothyreote Stoffwechsellaage gebracht wurden (11), zeigen.

Eine klinisch nicht unterscheidbare Augensymptomatik wurde auch in seltenen Fällen nach Lithiumtherapie einer endogenen Psychose, sowie bei einigen Patienten mit Mb. CUSHING und mit Akromegalie beobachtet. Eine pathogenetische Verwandtschaft dieser Fälle zur e0 wird diskutiert (11, 18, 71, 72, 75).

Die Geschlechtsverteilung bei der e0 ist 1:1 (11) (beim Mb. BASEDOW dagegen 1:4 (m:f)). Die Ophthalmopathie, die auch ohne feste zeitliche Beziehung zu Schilddrüsenfunktionsstörungen, zu einem nicht unbedeutenden Teil sogar ohne jeden Hinweis auf eine bestehende oder zurückliegende Störung (sog. primär euthyreote e0) auftreten kann, ist in 8-26% der Fälle nur einseitig ausgebildet (63). Der Altersgipfel der Erkrankungshäufigkeit liegt zwischen 50 und 60 Jahren (11).

4. Klinik und Einteilung der Augensymptomatik

Die zur klinischen Diagnosestellung teilweise noch gebräuchlichen Zeichen von Dalrymple, Stellwag und von v. Graefe sind relativ unspezifisch und sollten hierzu keine besondere Bedeutung mehr haben. Die Oberlidretraktion (Zeichen von Dalrymple) ist nämlich bedingt durch die Dauerverkürzung der Myofibrillen des m. levator palpebrae durch erhöhte T_3 und T_4 -Spiegel (81). Das Zurückbleiben des Oberlids bei Blicksenkung (Zeichen von v. Graefe) und der seltene Lidschlag (Zeichen von Stellwag) sind beide die direkte Folge des oben beschriebenen Muskelspasmus. Das sog. Glanzauge wird auch bei vegetativen Dystonikern beobachtet.

Die heutige Einteilung des Schweregrades der Augenbefunde erfolgt unter Berücksichtigung von Anamnese, klinischer und ophthalmologischer Basisuntersuchungen (Visus, Perimetrie, Exophthalmometrie, Messung des intraokulären Drucks) nach den Kriterien der American Thyroid Association (ATA) (88), die von der Sektion Schilddrüse der deutschen Gesellschaft für Endokrinologie 1973 übernommen wurden (40).

Die in Klasse I eingeordnete Symptomatik (Oberlidretraktion etc.) ist wie eben beschrieben ein unspezifisches Zeichen und kommt bei allen Formen von erhöhten Schilddrüsenhormonspiegeln als sog. "nicht infiltrative Ophthalmopathie" vor. So auch beim autonomen Adenom und der iatrogenen Hyperthyreose (11). Ebenfalls in diese Gruppe eingeordnet wird die Konvergenzschwäche (Zeichen von Moebius), die ein zentralnervöses Symptom ist (81).

Ab Klasse II werden die für die e0 typischen Befunde mit Bindegewebsteilnahme (infiltrative Ophthalmopathie) aufgeführt: Lidschwellung, konjunktivale Injektion, Tränenfluß, Chemosis und Photophobie weisen auf

den retrobulbären Entzündungsprozeß hin.

Im weiteren Verlauf des Leidens kann sich die retrobulbäre Bindegewebsvermehrung in einer protrusio bulbi auswirken (Klasse III), die bei chronischem Verlauf auch ohne entzündliche Zeichen persistieren kann (Fibrose). Die Richtung der Bulbusverlagerung ist bei der eO meist axial, bedingt durch den gleichmäßigen Befall des Retrobulbärtraumes. Exzentrische Verlagerungen des Bulbus sprechen dagegen mehr für einen lokalisierten Prozeß (Tumor) im Bereich der Orbita (76).

Die Myopathie der extraokulären Muskeln führt schließlich zur progredienten Einschränkung der Augenmuskulomotilität (Klasse IV), wobei fast immer, bedingt durch den initialen Befall des m. rectus superior zuerst bei extremen Blickwendungen nach oben Doppelbilder auftreten (81). Bei Bulbusbewegungen gegen den Zug fibrosierter Muskeln findet sich auch eine charakteristische Erhöhung des Augeninnendruckes (21).

Die protrusio bulbi kann bei ungenügender Befeuchtung der Hornhaut durch mangelnden Lidschluß (Lagophthalmus) zu Corneadefekten führen (Klasse V). So sind Trübungen und Ulcera unbedingte Therapieindikation.

Schließlich können in sehr schweren Fällen durch Kompression des n. opticus Gesichtsfeldausfälle, sowie ein partieller bis totaler Visusverlust folgen (Klasse VI).

5. Verlauf

Der Spontanverlauf zeigt meistens eine Persistenz der Befunde über eine lange Zeit hinweg, progrediente Verschlechterung, sowie spontane Besserung sind relativ selten (11).

6. Differentialdiagnose des Exophthalmus

Geht ein E nicht mit einer eindeutigen Schilddrüsen-symptomatik einher, müssen neben der e0 eine Reihe anderer raumfordernder Prozesse in der Orbita differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden (11, 28, 34, 63, 75):

6.1 Einseitige protrusio bulbi

Besonders der einseitige E (bei mehr als 2 mm Seitendifferenz (79)), kann neben der e0 (in 15 % der Fälle) eine Vielzahl (bis 75) von Ursachen haben:

6.1.1 Tumoren:

6.1.1.1 Tumoren der Orbita

Hämangiome

Lymphangiome

primär neurale Tumoren: Neurofibrome
Gliome des n.opticus (Astrozytome)
Retinoblastome

Tränendrüsentumoren

Rhabdomyosarkome (v.a. bei Jugendlichen)

Melanome

hämoblastotische Infiltrate (mit Mb. Hand-Schüller-Christian)

Dermoidcysten

Metastasen anderer Primärtumoren:

m: Bronchial-Ca
Prostata-Ca
hypernephroides Ca
f: Mamma-Ca
Genitaltumoren

6.1.1.2 Infiltrative Prozesse mit Primärlokalisation außerhalb der Orbita

Nebenhöhlentumoren

Keilbeinmeningeome

HVL-Tumoren

Epipharynx-Ca

Glioblastome

etc.

6.1.2 Vaskuläre Erkrankungen und Prozesse:

Carotis-cavernosus-Fistel

Sinus-cavernosus-Thrombosen

Aneurysmen

Varizen

Mb. OSLER

retrobulbäre Hämorrhagie: hämorrhagische Diathese

Traumata

Hypertonie und Arteriosklerose

6.1.3 Entzündliche Ursachen:

Pseudotumor (= idiopathische Orbitaentzündung)

Kollagenosen

Sarkoidose

Dacryoadenitis

Tuberkulose

Lues

Orbitalphlegmone

Tenonitis

Periostitis

Mukozele der Nasennebenhöhlen

6.1.4 Andere seltene Ursachen:

Pseudoexophthalmus: hochgradige Myopie

Hydrophthalmie (Kleinkind)

Mißbildungen und anatomische Varianten:

Turricephalus

Dysostosen

Pneumatocele der Nebenhöhlen

Parasitenbefall

Leberzirrhose

6.2 Beidseitige protrusio bulbi

Zur Differentialdiagnose des beidseitigen E kommen neben der e0 v.a. systemische Erkrankungen in Frage, wie:

Lymphome

Pseudotumoren

Entzündungen von den Nebenhöhlen ausgehend

SJÖGREN-Syndrom

beidseitige Metastasen (v.a. metastasierendes Neuroblastom beim Kleinkind)

WEGENERsche Granulomatose

allergische Lidschwellung bei Serumkrankheit

III. Eigene Untersuchungen, Ergebnisse, Diskussion

1. Entwicklung und Einsatz eines Fischbioassays zur Messung exophthalmogener Serumaktivität

1.1 Material und Methoden

1.1.1 Prinzip der Meßmethode

Prinzip der Bestimmungsmethode ist der Nachweis einer exophthalmogenen Aktivität im Serum von Patienten durch Messung der Veränderung der Intercornealdistanz (ICD) von Testfischen in einen bestimmten Zeitabschnitt nach der Injektion dieses Serums. Der Test basiert auf dem auch bei Fischen exophthalmogenen Effekt solcher Seren.

1.1.2 Versuchstiere

Erprobt wurden anfänglich der Goldfisch (*carassius auratus* Linn.) und die Karausche (*carassius carassius* Linn.), die auch schon von anderen Autoren im Fischbioassay erfolgreich verwandt worden war (7). Die Entscheidung fiel schließlich auf die Karauschen, da sie im Vergleich zum Goldfisch eine größere Empfindlichkeit gegenüber exophthalmogener Aktivität zu haben schienen. Darüberhinaus waren sie wesentlich billiger als Goldfische und konnten als Köderfische für Angler und als Lebendfutter für zoologische Gärten jederzeit in gewünschter Größe und Menge bei einem Fischgroßhändler bezogen werden.

Die Fische wogen beim Kauf 3-6 g und waren 5-7 cm lang. Die Helterung erfolgte in üblichen Aquarien mit Frischluftbegasung und Umwälzpumpe. Die Besetzung mit Fischen wurde so gewählt, daß auf 1 g Fisch etwa 1 ltr. Wasser entfiel. Die Wassertemperatur entsprach der Raumtemperatur mit ca. 18-20 Grad. Die Markierung der

Versuchstiere erfolgte durch Beschneidung der Schwanzflossen.

1.1.3 Narkose:

Die Fische wurden vor jedem Injektions- oder Meßvorgang in einer 0,2%igen Lösung von 1,1,1-Trichlor-2-Methyl-1,2-Propanol (Fa. Merck, Darmstadt) narkotisiert. Die Einwirkungsdauer des Mittels wurde so gewählt, daß bei alleinigen ICD-Messungen nur eine flache Narkose bestand, bei den Injektionen dagegen totale Reflexlosigkeit erreicht wurde, um innere Verletzungen der Tiere zu verhindern. Zur Beendigung der Narkose wurden die Tiere in kleine Behälter mit intensiver Druckluftbegasung eingesetzt. Bei einiger Erfahrung sowie schneller Versuchsdurchführung überlebten fast alle Fische. Injektionen am schlecht oder gar nicht betäubten Tier ergaben eine höhere Letalität. Außerdem waren optische Messungen an ungenügend betäubten Tieren ungenau.

1.1.4 Injektionstechnik:

Beim Vergleich mehrerer in der Literatur beschriebener Verfahren (7, 14, 69) hat sich folgendes Vorgehen am besten bewährt: Eine sterile Einmalkanüle (Größe 20) wird durch den After eingeführt, der Darmschlauch wird nach ca. 5 mm durchstoßen und die Kanüle in den unteren Teil der Coelomhöhle vorgeschoben. Auf diese Weise können Laesionen der am meisten gefährdeten Schwimmblase am sichersten vermieden werden. Frühere Arbeiten (14) zeigen eine ausreichende Resorption der Injektionslösungen aus der Coelomhöhle. Die Injektionsmenge betrug durchgehend 0,5 ml/10 g Fisch (7, 14).

1.1.5 Meßtechnik:

Die leicht betäubten Tiere wurden in einem Schaumstoffständer exakt senkrecht in den Strahlengang eines Fotomikroskops (C 35, Fa. Zeiss, Wetzlar) eingebracht. Der Kopf der Fische und eine sich ebenfalls im Strahlengang befindende Vergleichsskala wurden dann fotografiert (Film: ILFORD PAN F, DIN 18, ASA 50). In einem Vergrößerungsgerät (Fabrikat aus Jena, DDR) konnte dann auf dem Negativ die ICD auf 0,125 mm genau gemessen werden (siehe auch Abbildungen 1, 2, 3). Die Ausleuchtung der Meßanordnung erfolgt zur Schonung der Tiere mit einem Kaltlichtprojektor (Typ: KL 150 B, Fa. Schott, Mainz).

1.1.6 Versuchsablauf:

Die Fische fasteten zwei Tage vor Versuchsbeginn, um eine Verfälschung des Ergebnisses durch eine Abnahme der ICD, wie sie bei Nahrungsentzug in den ersten zwei Tagen beobachtet wird (10, 82), während der Versuchszeit zu vermeiden. Der Versuchsbeginn wurde einheitlich zwischen 16 und 18 Uhr gewählt, um den Einfluß circadianer ICD-Schwankungen auszuschließen (14). Die Tiere wurden zuerst zur Ermittlung des Leerwertes der ICD nach oben beschriebenem Verfahren fotografiert. In der gleichen Narkose wurde die Injektion angeschlossen, wobei die Fische in Gruppen zu je 6 Exemplaren pro Patientenserum aufgeteilt waren. Nach jeweils 6 Stunden erfolgte die Zweitmessung der ICD.

1.1.7 Standardlösung

Die Reaktion der Fische wurde mit TSH (Thyratrop, Fa. Henning, Berlin) in einer Konzentration von 1 IE/10 g Fisch getestet. Hiermit soll nach der Literatur bei fast allen Fischen ein deutlicher und dauerhafter Exophthalmus ausgelöst werden (7, 14, 70).

1.1.8 Aufbewahrung der Patientenseren

Alle im Test eingesetzten Patientenseren wurden nach 30minütigem Stehen bei Raumtemperatur 10min bei 2000g zentrifugiert, und bei -60 Grad Celsius tiefgefroren. Zum Versuch wurden sie jeweils wieder langsam aufgetaut und auf Zimmertemperatur gebracht.

1.1.9 Versuch zur Anreicherung exophthalmogener Serumaktivität

Grundlage ist der Nachweis exophthalmogener Aktivität in der γ -Globulinfraktion des Serums von Patienten mit eo (15, 92).

1.1.9.1 Ionenaustauschchromatographie mit DEAE-Cellulose

Eine 2%ige Suspension der DEAE-Cellulose wurde abwechselnd mit 0,1 n Natronlauge und 0,1 n Salzsäure gewaschen. Zwischendurch wurde immer mit aqua dest. ein ungefähr neutraler ph-Wert eingestellt. Anschließend wurde das Gel mit einem 0,01 M Natriumphosphatpuffer (ph 8,0) (Anfangspuffer) equilibriert. Eine etwa 4%ige Suspension dieser Lösung mit dem Anfangspuffer wurde hergestellt und damit Glassäulen (2 cm Durchmesser, 12 cm Gelhöhe) unter regelmäßiger Drucksteigerung von 100 auf 300 mbar gefüllt. Die oberste lockere Schicht des Gels wurde entfernt, dann jeweils 5 ml gegen aqua dest. dialysiertes Patientenserum aufgetragen. Ein Pumpensystem wurde angeschlossen und die γ -Globuline bei einer Durchlaufgeschwindigkeit von 50 ml/h mit dem Anfangspuffer eluiert. Die Extinktur des Eluats gegen den Anfangspuffer wurde bei 280 nm fortlaufend über ein Photometer mit Schreiber (Unicord, Fa. LKB, Bromma, Schweden) registriert. Die übrigen Serumproteine wurden im Anschluß mit einem 0,5 M Natriumphosphatpuffer (ph 4,5)

eluiert, und die Säulen dann wie anfangs beschrieben, regeneriert. Die γ -Globulinlösung wurde über Sartoriusmembranfilter (Fa. Sartorius, Göttingen) von etwa 80 ml auf ca. 1 - 2 ml eingeengt. Die Eiweißkonzentration (Bestimmung nach LOWRY (50)) betrug dann 15 - 30 mg/ml. Die Reinheit der γ -Globuline wurde immunoelektrophoretisch nachgewiesen. *)

1.1.9.2 Isoelektrische Fokussierung

Die weitere Trennung der γ -Globuline nach ihrem isoelektrischen Punkt erfolgte präparativ durch die isoelektrische Fokussierung (68) mit Ultrodex Flachgelen (Multiphor, Fa. LKB, Bromma, Schweden) nach Anweisung der Firma, in einem pH-Bereich von 5,5 bis 9,5. Nach Beendigung des Trennvorgangs wurde eine Färbung eines Filterpapierabklatsches des Proteinbandenmusters mit Coomassie Brilliant Blue G 250 (Fa. Serva, Heidelberg) durchgeführt. Sofort nach Abnahme der Filterpapierstreifen wurde die Gelplatte mit einem Raster in einzelne Fraktionen unterteilt, die mit einem Spatel quantitativ gewonnen werden können. Das Protein wurde hieraus mit Anfangspuffer eluiert, und nach abermaliger Einengung über Sartoriusmembranfilter und Bestimmung der Proteinkonzentration nach LOWRY die biologische Aktivität im Fba bestimmt.

Der gesamte Versuchsablauf von der Serumdialyse über Ionenaustauschchromatographie, isoelektrische Fokussierung bis zum abschließenden Fba wurde, um Verluste der biologischen Aktivität gering zu halten, im Lauf von 2 Tagen unter Kühlraumbedingungen (ca. 4 Grad Celsius) durchgeführt.

*) Diese Untersuchung wurde freundlicherweise von Herrn OA. Dr. Fateh, Institut für klinische Chemie, Leiter: Prof. Knedel, durchgeführt.

1.2 Ergebnisse

1.2.1 Zeitliche Veränderungen der ICD der Testfische

Zur Untersuchung der zeitlichen Veränderung der ICD bei den Testfischen wurden Messungen über 25 Stunden nach Injektion von TSH, Seren mit exophthalmogener Aktivität und von Kontrollseren unternommen.

1.2.1.1 Nach Injektion von 1 IE TSH / 10 g Fisch zeigte die Mehrzahl der Fische nach ca. 10 Stunden ein Maximum der ICD-Zunahme. Ein Restexophthalmus war auch noch nach der Beobachtungszeit bei der Mehrzahl der Tiere nachweisbar. Die ICD-Veränderungen der 10 Testfische sind Abbildung 1 zu entnehmen.

1.2.1.2 Patientenseren mit exophthalmogener Aktivität (siehe Abbildung 2) zeigten dagegen ein früher liegendes Maximum zwischen 5 und 10 Stunden. Im Gegensatz zum TSH-Versuch war nach 25 Stunden nur mehr bei wenigen Tieren ein Restexophthalmus feststellbar.

1.2.1.3 In einem Kontrollkollektiv von 39 Fischen (siehe Abbildung 3) lag die Schwankungsbreite der Meßmethode zwischen $\pm 2,7$ % ICD-Änderung. Bei der Mehrzahl der Fische war nach der Injektion ein ICD-Abfall zu beobachten.

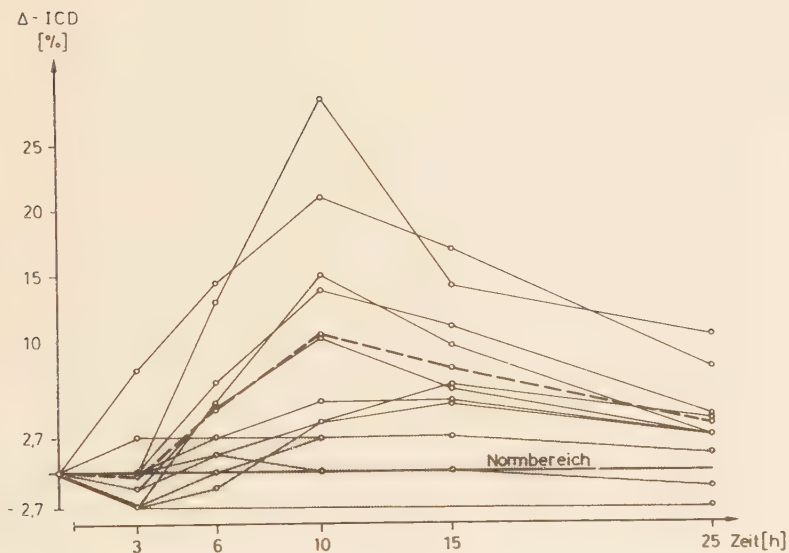


Abb. 1: Änderung der Interornealdistanz (ICD) bei 10 Fischen nach Injektion von 1 IE TSH / 10 g Fisch

----- = Mittelwert

= Variationsbreite im Normalkollektiv

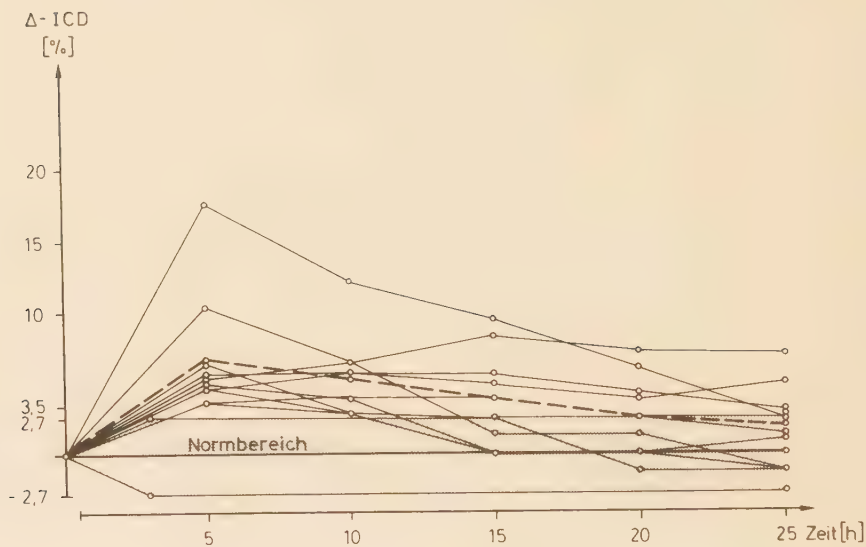


Abb. 2: Änderung der Interornealdistanz (ICD) bei 10 Fischen nach Injektion von 500 μl Patientenserum mit exophthalmogener Aktivität pro 10 g Fisch

----- = Mittelwert

= Variationsbreite im Normalkollektiv

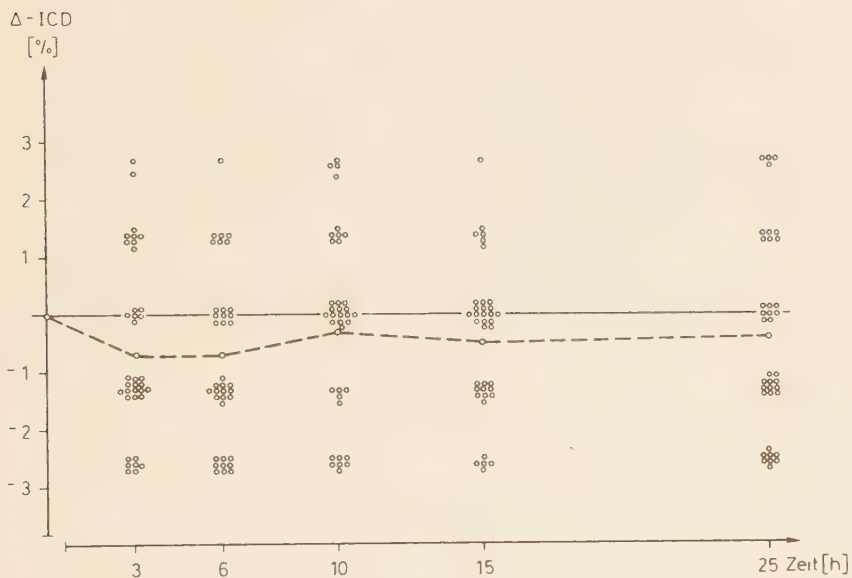


Abb. 5: Änderung der Interornealdistanz (ICD) bei 39 Fischen nach Injektion von 500 μl Normalserum pro 10 g Fisch.

----- = Mittelwert

1.2.2 Bewertungskriterien

Aufgrund vieler Fehlermöglichkeiten und der großen biologischen Variabilität der Empfindlichkeit der Fische gegenüber exophthalmogener Aktivität ist es nicht möglich, den Assay quantitativ auszuwerten. Unter gewissen Voraussetzungen ist aber eine semiquantitative Einteilung der Ergebnisse in Gruppen möglich, basierend auf einem Indexwert, den man durch Addition der prozentualen ICD-Vergrößerungswerte über 3,5 % pro Gruppe (10 Fische) erhält (ICD-Schwankungsbereich im Normalkollektiv + Sicherheitsbereich). Die Beurteilung des Indexwertes ist aus Tabelle 1 ersichtlich. Die Abbildungen 4, 5 und 6 zeigen je einen Fisch mit normaler ICD, mit mittelmäßiger Reaktion und mit starker Reaktion auf exophthalmogene Aktivität.

Tab. 1: Semiquantitative Einteilung der Ergebnisse des Fischbioassays bei 38 Seren von Patienten mit endokriner Ophthalmopathie

Indexwert	Beurteilung	Fallzahl
< 3,5 %	negativ -	11
< 10 %	schwach positiv (+)	10
< 20 %	positiv +	10
> 20 %	stark positiv ++	7

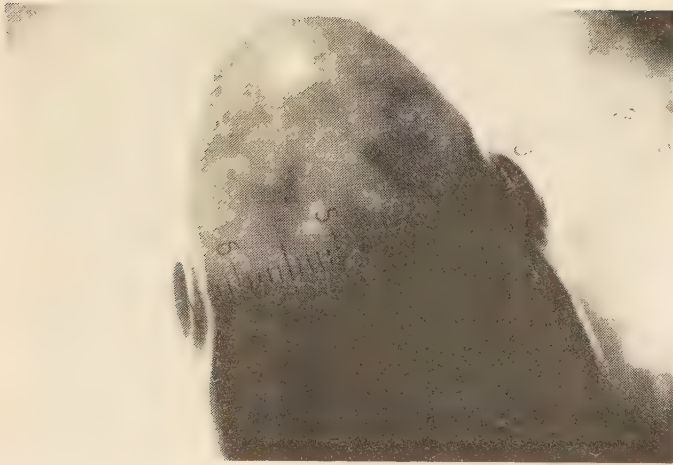


Abb. 4: Kopf einer Karausche unterm Fotomikroskop mit eingebauter Vergleichsskala: normale Interornealdistanz (ICD).



Abb. 5: Mittelstarke protrusio bulbi nach Injektion exophthalmogener Aktivität.



Abb. 6: Starke protrusio bulbi nach Injektion exophthalmogener Aktivität.

1.2.3 Klinischer Einsatz des Assays

Für klinische Zwecke wurde in 68 Seren nach exophthalmogener Aktivität gesucht. 30 Seren eines Kontrollkollektivs (Seren von Patienten mit Hyperthyreosen und Hypothyreosen ohne Augensymptomatik, mit Orbitatumoren sowie Normalseren von Patienten der Klinik) waren dabei negativ. Bei 38 Patienten mit e0 konnte in 27 Fällen unter Zugrundelegung der unter 1.2.2 angegebenen Bewertungskriterien eine exophthalmogene Aktivität nachgewiesen werden (siehe auch Tabelle 1). Dies entspricht einer Trefferquote von 71 %. Es bestand keine Korrelation zwischen dem Schweregrad der e0 und der Stärke der Antwortreaktion der Fische (siehe Tabelle 2), ebenso keine Korrelation der ICD-Zunahme zum Ausmaß der protrusio bulbi (Hertelwert) (siehe Abbildung 7).

Tab. 2: Schweregrad der Ophthalmopathie und Nachweis einer exophthalmogenen Serumaktivität mit 38 Patienten mit endokriner Ophthalmopathie.

Schweregrad der Ophthalmopathie	Ergebnisklassen des Assays				Gesamtzahl der Seren mit exophthalmogener Aktiv.
	negativ -	schwach positiv (+)	positiv +	stark positiv ++	
I	0	1	1	0	2
II	1	1	1	1	3
III	4	3	3	2	9
IV	4	3	4	3	10
V	1	0	0	1	1
VI	1	2	1	0	3
	11	10	10	7	27

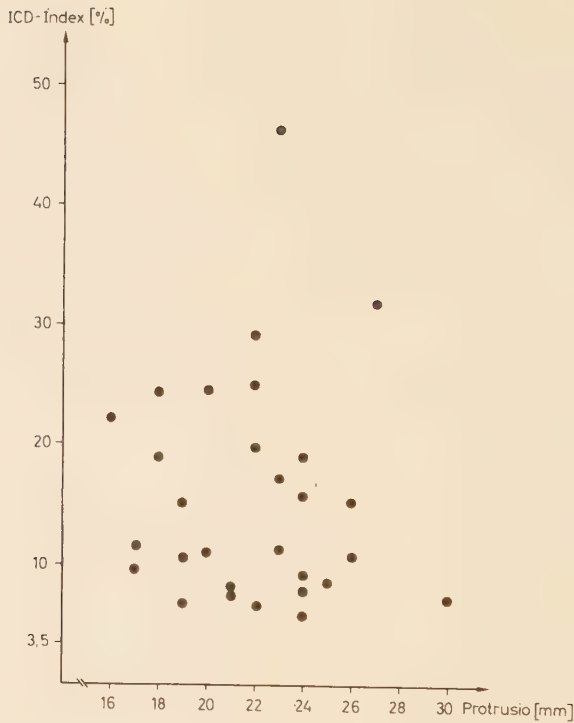


Abb. 7: Beziehung der prozentualen Änderung der Intercoardealdistanz (ICD) (Indexwert, siehe Tabelle 1) zum Ausmaß der Protusio (Hertelwert) bei 29 Patienten mit endokriner Ophthalmopathie

1.2.4 Y-Globulinanreicherung

Nach erfolgter Isolierung und Einengung der Y-Globulinfraktion betrug der Proteinverlust ca. 50-60 %. Um jedem Fisch die gleiche wie im Nativserum vorkommende Menge an Y-Globulinen zu injizieren, war deshalb der Einsatz der doppelten Serummenge nötig. Aber auch die Injektion von ca. 10 mg/ml Y-Globulin erzeugte im Fba bei 3 von 5 Seren eine geringere Reaktion der Testfische als Nativserum. Eine effektive Anreicherung der exophthalmogenen Aktivität in der Y-Globulinfraktion war hiermit nicht möglich.

Bei der weiteren Auftrennung der Y-Globuline durch die isoelektrische Fokussierung war im Fba über den gesamten ph-Bereich keine exophthalmogene Aktivität mehr nachweisbar.

1.3 Diskussion

1.3.1 Kritik am Meßprinzip

Es ist heute vielfach belegt, daß die Pathogenese der experimentellen protrusio bulbi beim Fisch, obwohl histologisch ein ähnliches Bild vorliegt (10), sich von der beim Menschen unterscheiden muß, und somit nur bedingt als Modell geeignet ist. Vor allem die Tatsache, daß beim Fisch mit bestimmten Hormonen wie TSH, ACTH, FSH, LTH, L-T₃ und Testosteron (39, 52, 80) und unter bestimmten Umständen auch mit Normalserum und mit physiologischer Kochsalzlösung (46) ein Exophthalmus hervorgerufen werden kann, weist auf die offensichtlichen Unterschiede zum Menschen hin.

Ein weiterer Ansatz zur Kritik am Fba ging von der früheren Vorstellung aus, daß die im Bioassay wirksame Substanz, der sog. EPF, eine von der Hypophyse sezernierte Substanz sei. Man wies nämlich auf Fälle hin,

in denen auch mit Serum hypophysektomierter Patienten beim Fisch ein Exophthalmus auslösbar war. Diese Einwände sind unter Berücksichtigung der heutigen Theorien, die die exophthalmogene Aktivität in der γ -Globulinfraktion des Serums vermuten (siehe Theorien zur Pathogenese), gegenstandslos geworden. Aus diesem Grund wird in dieser Arbeit statt vom EPF von einem Serumfaktor mit exophthalmogener Aktivität gesprochen.

Einige Kritiker (81) stützen sich auf Beobachtungen von SCHEMMELE, der mit Serum von Patienten mit primärer Hypothyreose ebenfalls eine protrusio bulbi beim Fisch erzeugen konnte, wobei sie behaupten, eine e_0 komme bei primärer Hypothyreose nicht vor. Dagegen zeigten BROWNLIE (9) und schon andere Autoren vor ihm die Existenz solcher seltenen Fälle.

Ist die experimentell induzierte Entwicklung einer protrusio bulbi beim Fisch als Modell für die Vorgänge beim Menschen durchaus angreifbar, so bleibt die Nutzung dieses Effekts im Rahmen eines Bioassays zum Nachweis einer exophthalmogenen Serumaktivität trotz der oben beschriebenen Einwände ein aussagekräftiges und konkurrenzloses Meßverfahren. Die genannten Möglichkeiten falsch positiver Ergebnisse kommen im klinischen Einsatz nicht zum Tragen, da die Hormonkonzentrationen, die zur experimentellen Erzeugung eines E beim Fisch nötig sind, die im menschlichen Serum auftretenden Konzentrationen wesentlich übersteigen. Weiter kann auch die spontane Entwicklung einer protrusio bulbi durch Mehrfachinjektionen von Normalserum vermieden werden, wenn alle Fische im Versuch nur einmal verwandt werden.

Bei diesem Vorgehen fand sich in unserem Kontrollkollektiv (30 Seren) kein falsch positives Ergebnis. In der Literatur wird die Rate falsch positiver Ergebnisse beim Fba mit ca. 3 % (72) angegeben und liegt damit durchaus im Rahmen vieler klinisch-chemischer Verfahren.

1.3.2 Diskussion der Methodik

Die Grenzen dieses Bioassays liegen vielmehr in der relativ hohen Rate fehlender Antwortreaktionen der einzelnen Testfische, auch bei Patientenseren mit exophthalmogener Aktivität. Faktoren, die auf diese Weise die Trefferquote des Assays mindern und Möglichkeiten zu ihrer Beeinflussung im Rahmen von Entwicklung und klinischem Einsatz des Assays werden im folgenden diskutiert.

1.3.2.1 Empfindlichkeit der Fische gegenüber exophthalmogener Aktivität

Hauptursache der falsch negativen Ergebnisse ist sicher die große individuelle Variabilität der Empfindlichkeit der Fische gegenüber exophthalmogener Aktivität. Um diesen Zufallsfaktor zu verkleinern, schlug DEDMAN (14) vor, durch Vortestung mit TSH-Standardseren (2 IE pro Fisch) die "responders" unter den Versuchstieren herauszuselektieren, und so die Rate positiver Ergebnisse zu erhöhen. In dieser Arbeit hat sich aber ein derartiges Vorgehen nicht bewährt, da es nur in Verbindung mit einer oftmaligen Wiederverwendung der "responders" sinnvoll wäre, die aber durch mehrere Tatsachen eingeschränkt wird.

So erwiesen sich Berichte in der Literatur (7) in Vorversuchen als zutreffend, die zeigen, daß die Responsibilität der Fische nach mehrmaligen Injektionen abnimmt. Zusätzlich ist dabei wieder zu berücksichtigen, daß allein durch mehrmalige Injektionen beim gleichen Versuchstier auch mit Normalserum ein E erzeugt werden konnte (46). Außerdem mußte den Fischen nach der Vortestung eine relativ lange Erholungspause gewährt werden, da sich das retrobulbäre Ödem noch Tage hielt. Hierbei ergaben sich aber Probleme mit der Helterung der Fische (Platzmangel, Anstieg der Verlustrate).

Um diese Fehlerquellen und Unsicherheitsfaktoren auszuschalten, konnte daher jeder Fisch unter In-Kaufnahme der Nachteile eines permanenten Versuchstierwechsels nur einmal verwendet werden.

1.3.2.2 Möglichkeiten zur Steigerung der exophthalmogenen Wirkung von Patientenseren

Eine zweite, schwer zu beeinflussende Ursache falsch negativer Antwortreaktionen der Testfische ist die oft nur geringe biologische Aktivität in Seren von Patienten mit stationärer oder nach Therapieversuchen regressiver Ophthalmopathie, aus denen sich unser Patientengut vorwiegend zusammensetzte. Es werden in der Literatur verschiedene Verfahren beschrieben, um die exophthalmogene Wirkung beim Versuchstier zu steigern, und auch noch in diesen Fällen positive Resultate zu erzielen:

1.3.2.2.1 Injektion von synthetischem ACTH

Einige Autoren versuchen die exophthalmogenen Effekte von Patientenserum durch parallele Injektion von synthetischem β 1-24 Corticotropin zu fördern (36, 70, 84). Auf diese Möglichkeit zur Erhöhung der Nachweisrate wurde im jetzigen Assay verzichtet, da bei diesem Vorgehen wieder ein Faktor berücksichtigt werden müßte, der eventuell schon allein den Assay im Sinne falsch positiver Ergebnisse beeinflussen könnte (39). Außerdem gelang es nicht allen Autoren mit dieser Methode die Nachweisrate exophthalmogener Aktivität zu steigern (7).

1.3.2.2.2 Mehrfachinjektionen

Von Mehrfachinjektionen des gleichen Patientenserums im zeitlichen Rahmen eines Meßvorgangs, wie sie teilweise in der Literatur angegeben werden (16, 70), wurde ebenfalls abgesehen. Der bekannte Effekt der Erzeu-

gung einer experimentellen protrusio bulbi schon durch Mehrfachinjektionen von Normalserum (46) könnte hierbei wiederum die Rate falsch positiver Ergebnisse erhöhen. Zum anderen wäre der Bedarf an Serum, und bedingt durch die größere Belastung, auch die Letalität der Fische unweigerlich angestiegen.

1.3.2.2.3 Y-Globulinanreicherung

Sinnvoller erschienen Versuche zur Anreicherung der exophthalmogenen Aktivität durch Isolierung der aktivitätstragenden Y-Globulinfraction (15,92) mittels Ionenaustauschchromatographie und anschließender isoelektrischen Fokussierung.

Die beschriebenen Protein- und Aktivitätsverluste bei der Ionenaustauschchromatographie und der deswegen große Bedarf an Nativblut vom Patienten ließen aber Bestrebungen, die Konzentration der Y-Globuline und damit die Antwortreaktionen der Testfische durch eine stärkere Einengung des Eluats zu steigern, im klinischen Einsatz des Assays nicht zu. Der Gewinn an Spezifität wurde durch einen Verlust an biologischer Aktivität erkaufte.

Nach der weiteren Auftrennung der Y-Globuline in der isoelektrischen Fokussierung zeigte sich im Fba keine Aktivitätsanreicherung in einzelnen Fraktionen, wie sie etwa LONERGAN bei LATS gefunden hat (49). Mangelnde Empfindlichkeit des Fba, weitere Proteinverluste, sowie wahrscheinlich Strukturschädigungen der Immunglobuline, bedingt durch die lange Dauer der Trennungsvorgänge mit ihren unvermeidbaren Schwankungen von Temperatur, ph-Wert und Konzentration dürften hierfür verantwortlich sein.

1.3.2.3 Veränderungen der biologischen Aktivität bei Lagerung

Ein weiterer wichtiger Faktor ist die Haltbarkeit der exophthalmogenen Aktivität bei Lagerung. Die Litera-

turhinweise zu diesem Thema sind spärlich (16, 69). Es wird von einem Aktivitätsverlust positiver Seren schon nach 3 Wochen Lagerung bei -20 Grad Celsius berichtet. Da auch unsere Beobachtungen einen Aktivitätsrückgang bei den jeweils älteren Serumproben des gleichen Patienten zeigten, waren wir bemüht, die Seren möglichst schnell zu verarbeiten. Da aber für einen rationellen Versuchsdurchgang immer eine gewisse Anzahl Seren (ca. 8) zusammenkommen müssen, ließen sich im einzelnen längere Lagerungszeiten nicht vermeiden. Besonders schädlich schien sich das mehrmalige Auftauen und Einfrieren auf den Aktivitätsgehalt der Seren auszuwirken.

1.3.2.4 Zeitpunkt der Zweitmessung

Der Zeitpunkt der Zweitmessung wird im Bereich des Reaktionsmaximums der Versuchstiere gewählt. Die Literaturangaben über den Zeitpunkt der maximalen Antwortreaktion differieren jedoch in Abhängigkeit von Autor und verwandter Fischart beträchtlich. DOBYNS (16) fand bei *fundulus heteroclitus* mit Ophthalmopathieseren bis zu sieben Tage nach der Injektion ansteigende ICD-Werte, wohingegen er mit Hypophysenextrakten (TSH-Effekt) schon nach einem Tag einen maximalen Anstieg beobachtete. Die Angaben über die ICD-Maxima bei Karpfen reichen bei TSH und Ophthalmopathieseren von 12 h bis 72 h (70, 72). Bei Goldfischen wurden mit Hypophysenextrakten oder TSH-Präparaten Maxima von 4 h bis 24 h nach Erstinjektion (10, 14, 55, 91) erreicht, während mit Seren schon nach 3 h bis 18 h und später (14, 46, 55) Reaktionsmaxima angegeben wurden. Bei Karauschen fand BLOTTNER mit TSH und Patientenseren ein Maximum nach etwa 16 h (7). Das TSH-Maximum der vorliegenden Untersuchung liegt um 10 h, während mit Ophthalmopathieseren ein flacher Gipfel etwa zwischen 5 und 10 h gefunden wurde, so daß hier die zweite Messung nach 6 h er-

folgte. Individuelle Unterschiede der Tiere hinsichtlich Resorptionsgeschwindigkeit und Ausbildung der protrusio führen jedoch auch in einer Versuchsgruppe zu unterschiedlichen Reaktionsmaxima und gestatten so nur die Berücksichtigung eines Mittelwertes.

1.3.2.5 Fehlerbreite des Meßverfahrens

Die Änderung der ICD bei den nicht reagierenden Fischen und in der Kontrollgruppe erreichte maximal $\pm 2,7\%$. Die ICD-Schwankungen im Normalkollektiv lagen bei WEISS-BECKER (84) im Bereich von 2% , bei DOBYNS (16) um 3% , bei HORSTER (36) um 5% . Häufige Fehlerquellen bei der gewählten Meßtechnik sind die nicht exakt vertikale Einstellung des Fisches unter dem Mikroskop, die Unschärfe des Bildes durch Eigenbewegung ungenügend betäubter Tiere, oder die ungenaue Scharfstellung vor allem bei verschiedenen Untersuchern im gleichen Versuchsdurchgang, sowie Ableseschwierigkeiten bei Unter- oder Überbelichtung des Fotos. Bei exakter Durchführung stellt aber die hier verwandte Meßanordnung im Vergleich mit anderen beschriebenen Verfahren hinsichtlich Präzision und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse eine optimale Lösung dar.

1.3.3 Bewertungskriterien

Unter Berücksichtigung aller dieser Zufallsfaktoren und Fehlermöglichkeiten wäre eine quantitative Auswertung des Assays wie bei DEDMAN (14), der einen mittleren ICD-Anstieg in einer Versuchsgruppe über 5% forderte, nur bei Verwendung einer großen Fischzahl mit Selektion von "Responderfischen" möglich. Derart hohe Trefferquoten können bei Zufallsauswahl der Fische nicht erreicht werden (16, 72). Da in dieser Untersuchung falsch positive Ergebnisse in der Kontrollgruppe nicht auftra-

ten, kann man davon ausgehen, daß alle Fische mit einer ICD-Zunahme größer als der Schwankungsbereich der Kontrollgruppe (2,7 %) positiv reagiert haben. Unter Einbeziehung eines Sicherheitsbereichs reihen wir daher ICD-Zunahmen von mehr als 3,5 % in diese Gruppe ein. (In früheren Arbeiten werteten SCHWARZ (72) schon ICD-Zunahmen größer als 2 % als positiv, wohingegen HORSTER (36) erst Ergebnisse größer als 5 % als signifikant ansah). Addiert man nun diese prozentualen ICD-Zunahmen in einer Gruppe, so erhält man bei konstant gehaltener Fischzahl pro Gruppe einen Indexwert, der eine semi-quantitative Beurteilung des Ergebnisses erlaubt. Er berücksichtigt sowohl das Ausmaß der Reaktion des einzelnen Testfisches, als auch die Anzahl der pro Gruppe reagierenden Tiere.

1.3.4 Klinischer Einsatz des Assays

Basierend auf diesen Bewertungskriterien liegt die bei 60 gefundene Positivitätsrate dieses Assays mit ca. 71 % im Bereich der in der Literatur angegebenen Vergleichsdaten. Diese reichen von 58,6 % (DOBYNS 1951 (16)), 65 % (LAHRTZ 1973 (47)), 69 % (BLOTTNER mit Kauraschen 1975 (7)) bis zu 96,8 % (SCHWARZ 1966 (72)) und 100 % (HORSTER 1964 (36)). Letztere Ergebnisse sind bei Kenntnis der beschriebenen Schwierigkeiten in Zusammenhang mit der Versuchsdurchführung jedoch mit Skepsis zu betrachten. Eine Reihe der oben diskutierten Einflüsse könnte die Produktion falsch positiver Ergebnisse gefördert haben.

Die von anderen Autoren (55) gemachten Beobachtungen über einen direkten Zusammenhang zwischen exophthalmogener Serumaktivität und Schweregrad der Ophthalmopathie konnten nur angedeutet bestätigt werden, wohingegen eine Korrelation zwischen biologischer Aktivität

und Ausmaß der protrusio bulbi beim Patienten, wie sie etwa KASSEM (38) 1970 beschrieb, in Übereinstimmung mit anderen Autoren (36) nicht festgestellt werden konnte (siehe Abb. 7).

Korrelationen zwischen dem Nachweis biologischer Aktivität im Patientenserum und dem Schweregrad der Ophthalmopathie können außerdem nur mit Vorbehalt aufgestellt werden. Die quantitative Erfassung des Schweregrades einer Ophthalmopathie, wie etwa durch einen Ophthalmopathindex wie bei DONALDSON (18) stützt sich zu sehr auf das Ausmaß einer protrusio bulbi in Hertelgraden, das aber in keiner Beziehung zum Schweregrad einer eo stehen muß (siehe dazu auch 2.3.1).

2. Einsatz und Analyse geeigneter Untersuchungsmethoden zur Diagnostik der endokrinen Ophthalmopathie an einem ausgewählten Patientenkollektiv

2.1 Material und Methoden

2.1.1 Einteilung des Schweregrades der Augenbefunde

Unter Berücksichtigung von Anamnese, klinischer und ophthalmologischer Basisuntersuchung (Visus, Perimetrie, Exophthalmometrie nach Hertel, Messung des intraokulären Druckes) erfolgte die Einteilung des Schweregrades der Augenbefunde nach den Kriterien der American Thyroid Association (ATA) (88), die von der Sektion Schilddrüse der deutschen Gesellschaft für Endokrinologie 1973 übernommen wurden (40).

2.1.2 Laborchemische Schilddrüsendiagnostik

Zur laborchemischen Abklärung der Schilddrüsenfunktion wurden folgende Methoden eingesetzt *): Radioimmunologische Bestimmung des Trijodthyronins (T_3 -RIA der Fa. Amersham-Buchler, Braunschweig, Normbereich: 0,7-1,9 ng/ml, VK: 12,8 %), des Gesamtthyroxins (T_4 -RIA der Fa. Amersham-Buchler, Normbereich: 4,7 - 14,2 ug/100 ml, VK: 7,7 %), von Thyreotropem Hormon (TSH) basal und 30 min nach i.v. Injektion von 200 ug TRH (Relefact der Fa. Hoechst, Frankfurt) mit einem RIA-Kit der Fa. Henning, Berlin, (Normbereich basal: 0,78-4,0 uE/ml, VK: 13,5 %) und die Bestimmung des Thyroxin - Bindungsindex (TBI) (Kit der Fa. Amersham-Buchler, Normbereich: 0,92-1,17, VK: 3 %).

Die Thyreoglobulinantikörpertiter wurden mit einem Hämagglutinationstest der Fa. Organon, München (positiv bei Titern $> 1/32$) bestimmt. Nach mikrosomalen, antinukleären und anderen Gewebsantikörpern wurde mit Hilfe eines Immunfluoreszenztests gesucht (6).

*) Die Bestimmungen wurden durch das Institut für klinische Chemie im Klinikum Großhadern (Leiter: Prof. Knedel) ausgeführt.

2.1.3 Nuklearmedizinische in-vivo-Diagnostik

Die nuklearmedizinische in-vivo-Diagnostik^{**}) erfolgte durch ein Schilddrüsenzintigramm mit 99 m Technetium-Per technet. In einzelnen Fällen wurde ein Radiojodzweiphasentest mit Messung der thyreoidalen ¹³¹I-Jodspeicherung nach 6,24 und 48 Stunden mit gleichzeitigem Szintigramm durchgeführt.

2.1.4 Ultrasonographie der Orbita

Die Ultrasonogramme der Orbita^{***}) wurden im A-scan-Verfahren mit einem Hochfrequenzechographen Typ 7200 MA der Fa. Kretz-Technik (Zipf, Österreich) bei einer Betriebsfrequenz von 8 Mhz nach Angaben von OSSOINIG erstellt (60, 61). Der Schallkopf wurde dabei zuerst bei geschlossenen Augenlidern zwischen bulbus und den Schädelknochen je einmal oberhalb und unterhalb des bulbus aufgesetzt (parabulbäres Echogramm). Bei einem bestimmten Beschallungswinkel kann so direkt das para- und zum Teil das retrobulbäre Gewebe erfaßt werden. Für die transbulbären Echogramme wird der Schallkopf nach Oberflächenanästhesie direkt auf den bulbus im Bereich der sclera aufgesetzt. Durch entsprechende Blickwendungen des Patienten muß die empfindliche cornea aus dem Schallkegel herausgehalten werden. Bei stets senkrechter Auflage des Schallkopfes kann in reproduzierbarer Weise die gesamte Orbitahöhle durch systematisches Abtasten der sclera zirkulär um die cornea mit dem Schallkegel erfaßt werden.

2.1.5 Computertomographie der Orbita

Die CT^{**}) der Orbita erfolgte mit einem Gerät der Baureihe Delta 50 der Fa. Ohio-Nuclear. Die Schichtdicke betrug dabei 13 mm, die scan-Zeit 2,5 min pro Schicht. Das Dichteaufösungsvermögen lag bei 0,5 %, das geometrische Auflösungsvermögen bei 0,8 mm. 2 scans zu je 2 überlappenden Doppelschichten wurden bei jedem Patienten angefertigt. Die Dichte des Re-

^{**}) Die Untersuchungen wurden in der Radiologischen Klinik des Klinikums Großhadern (Leiter: Prof. Lissner) ausgeführt.

^{***}) Die Untersuchungen wurden in der Neurologischen Klinik des Klinikums Großhadern (Leiter: Prof. Marguth) durchgeführt.

trobulbärbindegewebes wurde vor und nach i.v.-Gabe von je 1 ml/kg Körpergewicht eines jodhaltigen, nieren-gängigen Kontrastmittels gemessen.

2.2 Ergebnisse:

2.2.1 Klinische Daten

Bei 39 der 44 untersuchten Patienten wurde die Diagnose e0 gestellt. Unter 5 euthyreoten Patienten mit einer protrusio fanden sich 2 Raumforderungen tumoröser Genese, 1 Akromegalie und 2 Konstitutionsanomalien. Die folgenden Angaben beziehen sich nur auf die 39 Fälle mit e0. Die Geschlechtsverteilung war Männer : Frauen = 1 : 3,3. Die Altersverteilung reichte von 14 bis 79 Jahren (durchschnittlich 46 Jahre), 27 Patienten hatten eine symmetrische Augensymptomatik, 12 Patienten eine einseitige ($\Delta > 2$ mm). Eine Zusammenstellung aller erhobener Befunde zeigen die Tabellen 3 bis 5. Die häufigsten subjektiven Beschwerden der 39 Patienten mit e0 waren:

Lidschwellung	bei	22
verstärkter Tränenfluß		20
Photophobie		19
Fremdkörpergefühl, Bulbusdruckgefühl		18
Stirnkopfschmerz		5 Patienten.

Tab. 3: Klinische Daten bei 39 Patienten mit endokriner Ophthalmopathie

Nr	Sig	Alter	Gsch	Hertelwert		Ophthalmopathie- Grad
				li	re	
1	Sa Ma	14	f	20	19	I
2	Ta Ch	38	f	17	17	I
3	Fi Ch	23	f	19	18	II
4	We Ma	51	f	19	20	II
5	Ba Vi	56	f	18	17	I
6	Sc Wa	64	f	17	15	II
7	Zi GU	19	f	15	15	III
8	Fi Br	20	f	27	27	III
9	Ha Er	23	f	23	24	III
10	Ro An	29	f	20	19	III
11	Bu Ro	39	f	23	17	III
12	Hu Ma	45	f	24	24	III
13	Am Ju	46	f	23	23	III
14	Br An	52	f	24	23	III
15	Ri Br	52	f	26	24	III
16	Bi Jo	58	f	22	23	I
17	Li Lu	58	f	24	23	III
18	Ko Pa	28	m	22	24	I
19	St He	43	m	16	19	III
20	Kl Ka	23	f	20	21	IV
21	Tr El	27	f	21	20	IV
22	En Ha	36	f	19	20	IV
23	De Ir	41	f	23	21	IV
24	Ga Ma	47	f	25	24	IV
25	Sc Wi	50	f	19	23	IV
26	Ba Al	55	f	24	24	IV
27	Br Ma	64	f	14	11	IV
28	Bi He	75	f	22	22	IV
29	Sc He	79	f	18	22	IV
30	Sc Si	45	m	30	30	IV
31	Dr Ru	51	m	24	23	IV
32	Fe Go	58	m	18	13	IV
33	Ha Ku	58	m	22	22	IV
34	Fe Ot	44	f	19	17	V
35	Wi El	57	f	21	22	V
36	Mr Ju	55	f	23	20	VI
37	Zi He	41	m	18	19	VI
38	Kr Fl	63	m	21	19	VI
39	Ha Wa	70	m	22	21	VI

Sig = Signatur, Gsch = Geschlecht; Hertelwerte in mm

Tab. 4: Laborparameter bei 39 Patienten mit endokriner Ophthalmopathie

Nr	T ₄	T ₃	TBI	TSH basal	TSH Delta
1	22,9	3,5	0,86	< 0,78	0,0
2	7,6	1,5	Ø	2,80	123,4
3	17,5	4,1	0,94	< 0,78	0,0
4	7,5	1,7	1,05	0,80	8,9
5	7,0	1,8	1,09	< 0,78	12,3
6	10,3	1,5	1,04	1,70	6,0
7	13,4	4,3	1,08	< 0,78	0,0
8	15,0	> 4,74	1,11	< 0,78	0,0
9	4,0	1,3	1,17	< 0,78	0,0
10	10,2	1,8	1,18	2,70	8,3
11	10,9	1,5	1,11	0,80	3,8
12	10,4	1,6	1,12	< 0,78	> 31,2
13	11,0	2,9	1,10	< 0,78	0,0
14	9,7	1,7	1,01	4,40	40,5
15	14,8	4,0	0,93	< 0,78	0,0
16	10,1	1,7	1,02	< 0,78	0,0
17	9,9	2,5	1,07	< 0,78	0,0
18	10,1	5,0	Ø	< 0,78	0,0
19	8,0	1,6	Ø	1,10	4,8
20	8,5	1,7	1,05	2,80	13,4
21	13,7	2,1	1,09	< 0,78	0,0
22	6,0	1,2	1,10	1,80	1,4
23	16,4	4,0	0,87	< 0,78	0,0
24	21,1	> 4,74	1,17	< 0,78	0,0
25	10,2	1,0	0,96	< 0,78	0,0
26	6,8	2,0	1,10	4,9	9,6
27	13,9	1,6	1,06	< 0,78	0,0
28	7,5	1,9	1,12	7,30	28,2
29	11,8	2,6	0,90	< 0,78	0,0
30	7,0	1,5	Ø	1,20	0,0
31	11,6	2,2	1,07	< 0,78	0,0
32	8,2	1,6	0,98	< 0,78	0,0
33	9,7	4,0	0,97	< 0,78	0,0
34	26,9	4,4	0,69	< 0,78	0,0
35	18,6	4,5	0,91	< 0,78	0,3
36	8,3	1,7	1,20	6,90	16,3
37	14,1	1,7	0,86	< 0,78	0,0
38	12,0	1,7	0,97	< 0,78	0,0
39	17,2	3,1	1,05	< 0,78	0,0

T₄ in µg/100ml; T₃ in ng/ml; TSH in µU/ml; Ø = nicht bestimmt

Tab. 5: Fischbioassay (Fba), Ultrasonographie (Sono),
und Computertomographie (CT) bei 39 Patienten mit
endokriner Ophthalmopathie

Nr	Fba	Sono	CT	
			AMV	AV
1	+	(+)	A	A
2	(+)	-	-	-
3	(+)	-	+	-
4	-	-	-	-
5	++	Ø	Ø	Ø
6	+	-	+	+
7	Ø	+	+	+
8	++	++	+	-
9	(+)	Ø	-	+
10	+	+	-	+
11	++	+	-	-
12	(+)	+	A	A
13	+	Ø	+	-
14	(+)	+	+	+
15		++	++	+
16		Ø	Ø	Ø
17	-	++	Ø	Ø
18		Ø	Ø	Ø
19	+	+	+	-
20	-	+	+	-
21	(+)	+	+	+
22	++	-	+	+
23	+	(+)	+	+
24	(+)	+	+	+
25		-	+	-
26	+	+		-
27	++	++	++	++
28	-	+	+	-
29	++	+	Ø	Ø
30	(+)	+	++	++
31	+	++	+	+
32	+	-	+	+
33	-	+	++	-
34		+	-	-
35	++	++	+	-
36		+	+	+
37	+	+	+	+
38	(+)	++	+	+
39	(+)	+	+	+

A = Artefakt, Ø = nicht angefertigt, AMV = Augenmuskel-
verdickung, AV = Verdichtung im Apex - Bereich

Die Stadieneinteilung der Augensymptome der 39 Patienten mit e0 nach WERNER (88) ergab folgende Verteilung:

Ophthalmopathiegrad	S y m p t o m e	Anzahl d. Patienten
I	lediglich Oberlidretraktion und Konvergenzschwäche	2
II	dazu Bindegewebsteilnahme (Rötung, Tränenfluß, Photophobie, Lidschwellung, Chemosis)	5
III	Protrusio bulbi mit oder ohne Bindegewebsteilnahme	12
IV	zusätzliche Augenmuskelparesen (verschwommenes Sehen oder Doppelbilder)	14
V	mit Corneaauffektion (Trübungen, Ulcera)	2
VI	mit Schädigung des Nervus opticus (partieller oder totaler Visusverlust, Gesichtsfeldausfälle)	4

2.2.2 Schilddrüsenfunktion

Die Beurteilung der Schilddrüsenfunktion der 39 Patienten mit e0 auf Grund der Parameter T_3 , T_4 und TRH-Test zeigt Tabelle 6.

Tab. 6: Schilddrüsenhormonparameter bei 39 Patienten mit endokriner Ophthalmopathie

Klassen	Kriterien	Zahl
klassische Hyperthyreose	T_3 , T_4 erhöht; TRH-Test supprimiert	9
T_3 -Hyperthyreose	T_3 erhöht; T_4 normal; TRH-Test supprimiert mit klinischen Hyperthyreosezeichen	5
subklinische Hyperthyreose	isoliert supprimierter TRH-Test, eventuell mit T_3 -Erhöhung bei klinischer Euthyreose	5
primäre Euthyreose	Hormonwerte im Normbereich; keine Hyperthyreose in der Anamnese	6
sekundäre Euthyreose	Hormonwerte im Normbereich; Hyperthyreose in der Anamnese; nach Therapie euthyreot; teils mit persistierender TSH-Suppression	11
subklinische Hypothyreose	T_4 normal; T_3 teils grenzwertig erhöht; TSH basal normal oder erhöht; übermäßiger TSH-Anstieg nach TRH-Gabe	3

2.2.3 Nuklearmedizinische in-vivo-Diagnostik

Die nuklearmedizinische in-vivo-Diagnostik ergab im Schilddrüsenszintigramm bei 32 von 39 Fällen Strumen, 3 mit kalten, 2 mit warmen Knoten. Radiojodzweiphasenteste

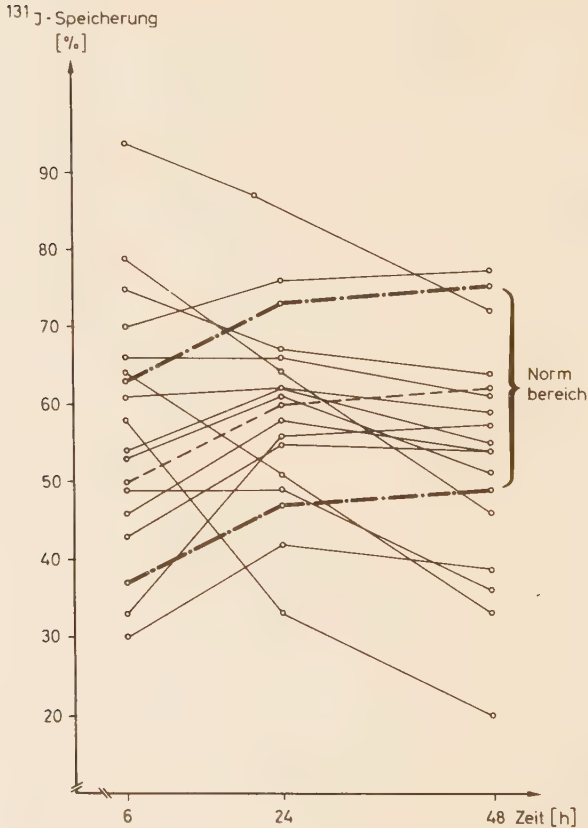


Abb. 8: Prozentuale ^{131}J -Speicherung bei 15 Patienten mit endokriner Ophthalmopathie

----- = Mittelwert der Euthyreosen

-.-.-. = Schwankungsbereich der Euthyreosen

lagen aufgrund einer strengen Indikationsstellung (1, 41) nur bei 15 Patienten vor (Abb. 8). Unter den 13 Patienten mit beschleunigter Raffung und beschleunigtem Umsatz (Speicherungsabfall in 24 Stunden $>$ als 2 %) fanden wir 6 Patienten mit einer T_3 - und T_4 -Erhöhung, 3 Patienten mit T_3 -Hyperthyreose, 3 Patienten mit sog. subklinischer Hyperthyreose und 1 euthyreoten Patienten. 2 Patienten zeigten einen Normalbefund.

2.2.4 Antikörperstatus

Bei 33 untersuchten Patientenseren waren in 5 Fällen Thyreoglobulinantikörper und in einem Fall mikrosomale Antikörper nachweisbar; im Immunfluoreszenztest fanden sich bei 1 Patienten Antikörper gegen Partietalzellen, bei 2 Patienten gegen glatte Muskelzellen, bei 1 gegen quergestreifte Muskulatur, bei 6 Patienten antinukleäre Antikörper.

2.2.5 Ultrasonographie (A-scan)

In 27 von 34 durchgeführten Untersuchungen (79 %) konnten die nach OSSOINIG für die e0 typischen Veränderungen im Orbitasonogramm gefunden werden:

1. extrem hoher Reflexionsgrad (95-100%), Echoamplitude übersteuert
2. Echokomplexe verbreitert
3. typisch konvexbogiger Abfall des Echokomplexes
4. keine scharfe Begrenzung (keine Abschlußzacke)
5. starke Konsistenzerhöhung
6. Verdickung der extraokulären Muskeln

Abbildung 9 und 10 zeigen im Vergleich je ein normales und pathologisches parabulbäres sowie transbulbäres Sonogramm. Im Seitenvergleich korrelierten die Echobefunde zwar gut mit den klinischen Befunden der ein- oder beidseitigen Augenbeteiligung, es bestand aber keine Beziehung zwischen den sonographischen Befunden und dem Schweregrad der Augensymptomatik.

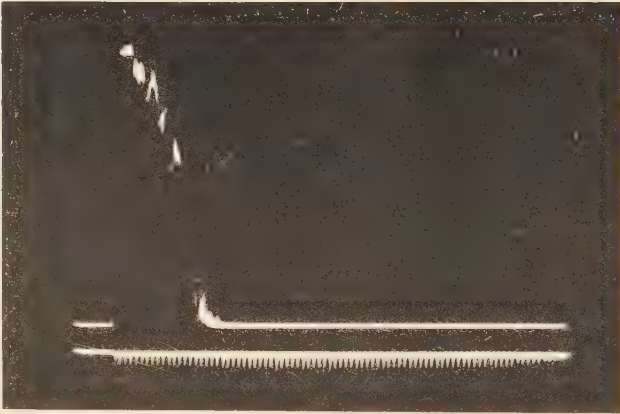


Abb. 9a: parabulbäres Sonogramm einer normalen Orbita

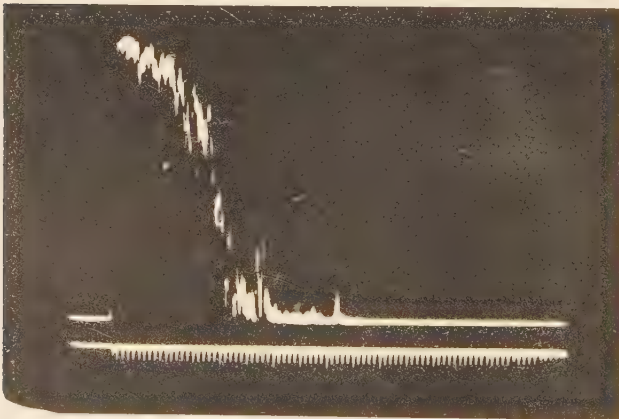


Abb. 9b: Parabulbäres Sonogramm der Orbita eines Patienten mit endokriner Ophthalmopathie mit übersteuertem, diffus verbreitertem Echogramm

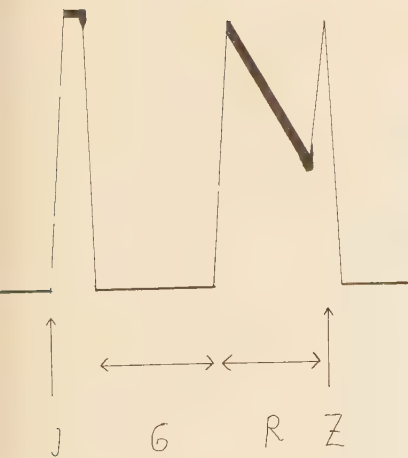
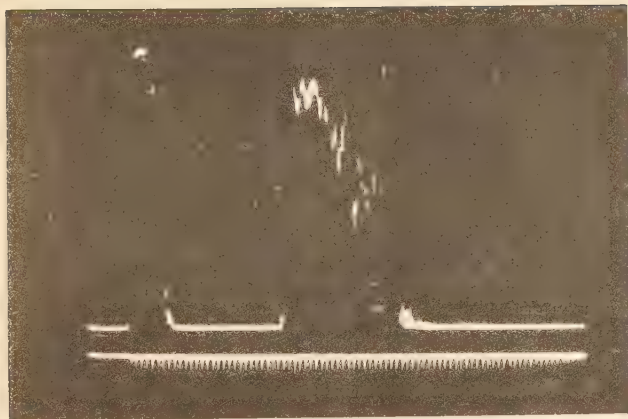


Abb. 10a: transbulbäres Sono-
gramm einer normalen
Orbita

- J = Impulszacke
- G = Glaskörper
- R = retrobulbäres
Gewebe
- Z = Knochenzacke

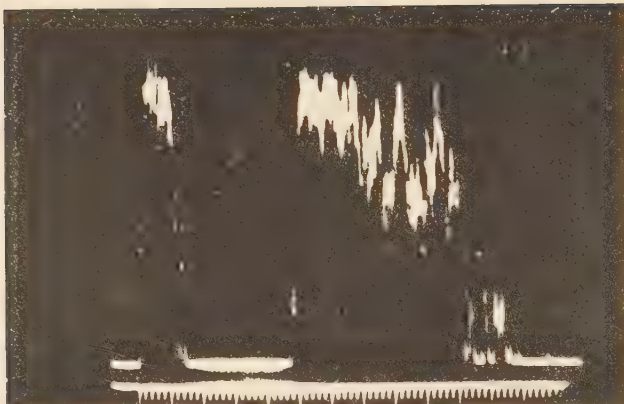


Abb. 10b: Transbulbäres Sonogramm der Orbita eines Patienten mit endokriner Ophthalmopathie, mit extrem hohem Reflexionsgrad und diffuser Verbreitung des Echokomplexes.

In 3 Fällen wurden sonographisch Tumoren diagnostiziert (Abb. 11), von denen aber nur 2 computertomographisch bestätigt werden konnten (Abb. 12). In einem Fall wurden sonographisch Zeichen eines kavernösen Tumors festgestellt, der aber im CT als eine e0 gesichert wurde. Die 9 negativen Befunde fanden sich bei 3 Patienten mit Konstitutionsanomalien der Orbita, sowie bei 6 Patienten mit nur schwacher Symptomatik der Klassen I, II, III, bei denen schließlich unter Berücksichtigung aller Ergebnisse unter Ausschluß der Differentialdiagnosen ebenfalls die Diagnose e0 gestellt werden mußte.

Abb. 11 (s. S. 49):

Trans- und parabulbäres Orbitasonogramm mit histologisch gesichertem Cavernom.*) Typische Veränderungen sind die Verbreiterung des Echokomplexes, der niedrige Reflexionsgrad im Tumorbereich, sowie die begrenzenden Tumorzacken vor allem im transbulbären Echogramm.

*) Die Abbildung verdanke ich Herrn Dr. Mayer-Hauff

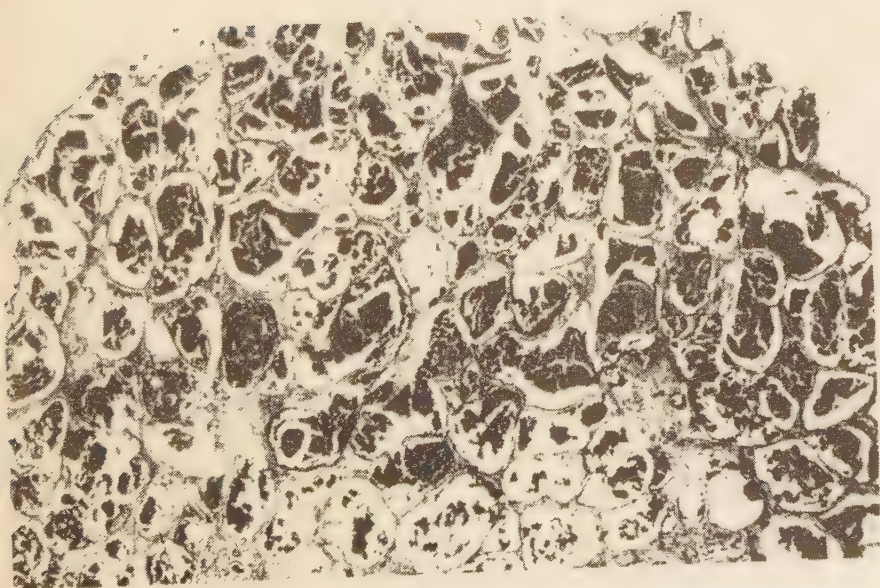
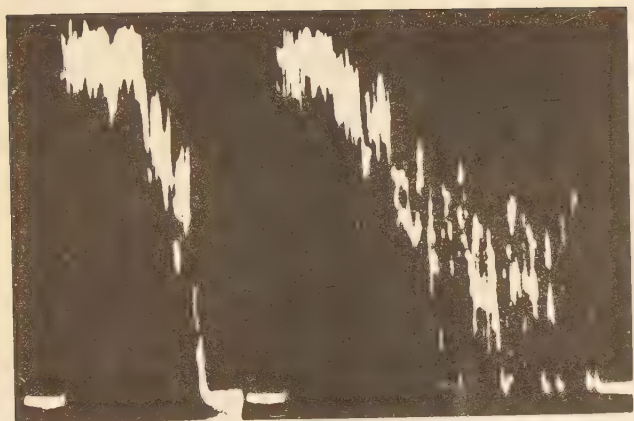




Abb. 12: Computertomogramm^{*)} mit histologisch gesichertem Cavernom in der linken Orbita nasal.

2.2.6 Computertomographie

Bei 34 Patienten mit e0 wurde ein CT beider Orbitae angefertigt (Abb. 13). Die mm. recti mediales und laterales fanden sich in der zweiten oder dritten der vier überlappenden Schichten. In 25 Fällen zeigte sich als morphologisches Substrat der Augensymptomatik eine Verdickung dieser Muskeln. In 18 Fällen war eine Verdichtung im Bereich des apex orbitae zu beobachten.

^{*)} Das Bild wurde freundlicherweise von Herrn OA. Prof. Kazner (Neurochirurgische Klinik Großhadern) überlassen.

Insgesamt fand sich in 80 % der Fälle mindestens eine der beschriebenen Veränderungen (Abb. 14).

Bei 3 Patienten mit vorwiegend einseitiger Augensymptomatik fanden sich die typischen CT-Veränderungen nur am betroffenen Auge (Abb. 15). 2 CT waren wegen technischer Mängel nicht auswertbar. Das Ausmaß der computertomographisch sichtbaren Veränderungen korrelierte gut mit dem klinischen Schweregrad.

Dichtemessungen im Retrobulbärgewebe wurden bei 20 Patienten ausgeführt. 4 waren wegen Störartefakten nicht auswertbar. Die Dichte vor Kontrastmittelgabe lag zwischen -59 und -122 Δ -Zahlen, nach Kontrastmittelgabe zwischen -43 und -100 Δ -Zahlen. Der mittlere Anstieg der Dichte nach Kontrastmittelgabe betrug 14,6 Δ -Zahlen. Die Dichtewerte vor und nach Kontrastmittelgabe unterschieden sich nicht signifikant gegenüber dem Normalkollektiv, wie dies im Rahmen der verstärkten Vaskularisierung eines entzündlich veränderten Gewebes hätte erwartet werden können.

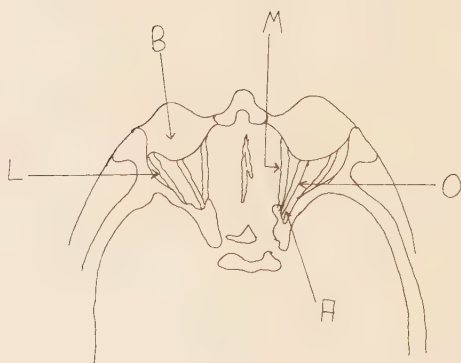


Abb. 13: Computertomogramm normaler Orbitae

B = bulbus

M = m. rectus medialis

L = m. rectus lateralis

A = apex orbitae

O = n. opticus



Abb. 14: Computertomogramm mit beidseits pathologischen Befunden bei einem Patienten mit endokriner Ophthalmopathie:
protrusio bulbi
Verdickung der mm. recti mediales und laterales
Verdichtung im Bereich des apex orbitae

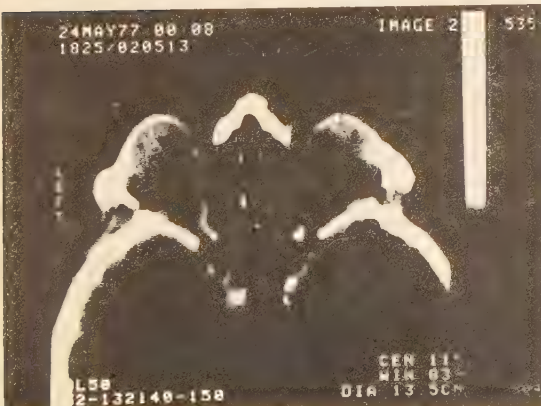


Abb. 15: Computertomogramm mit typischen Befunden bei einseitiger endokriner Ophthalmopathie links (siehe Abb. 14).

2.2.7 Vergleich von Fischbioassay, Ultrasono- graphie und Computertomographie.

Abbildung 16 zeigt im Vergleich die diagnostische Treffsicherheit von CT, Fba und Sonographie. Die Kombination von CT und Sonographie erfaßt 27 von 29 Patienten - ebenso die Kombination von Fba und CT. Fba und Sonographie zusammen führten in 31 von 33 vergleichbaren Fällen zur Diagnose. Je 2 Patienten waren bei jeder der 3 Kombinationen falsch negativ. Auch bei Anwendung aller drei Verfahren konnte ein Fall mit nur leichten Augenveränderungen des Schweregrades 2 nicht diagnostiziert werden.

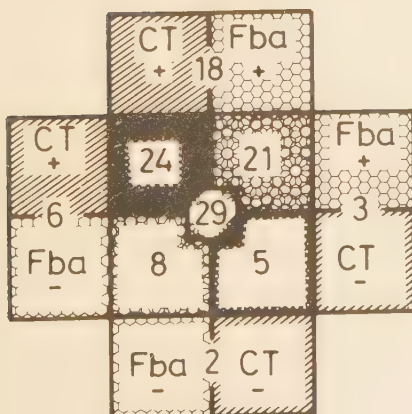
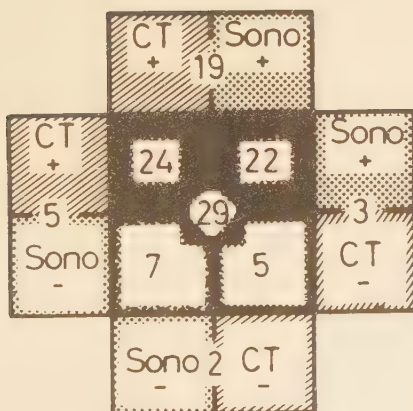
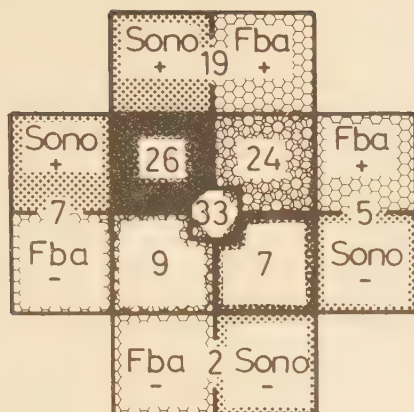
Abb. 16: (s. S. 55)

Vergleich der "Trefferquoten" von Computertomographie (CT), Ultrasonographie (A-scan) (Sono) und Fischbioassay (Fba) bei Patienten mit endokriner Ophthalmopathie

 = CT positiv

 = Sono positiv

 = Fba positiv



2.3 Diskussion:

2.3.1 Klassifizierung der Augenbefunde

Das von WERNER vorgeschlagene detaillierte Schema zur Klassifizierung der Augenbefunde bei e0 (88), in dem eine semiquantitative Erfassung der Intensität des Befalls in jeder einzelnen Klasse versucht wird, wurde nicht angewandt. Zur Einteilung der protrusio bulbi in Schweregrade stützt es sich zu sehr auf die Exophthalmometrie nach Hertel, die aber aus mehreren Gründen nur sehr begrenzte Aussagekraft hat. Es besteht nämlich keine gute Korrelation zwischen dem Meßwert in mm und dem tatsächlichen Ausmaß der Protrusio (72), bedingt durch die anatomische Vielfalt des Gesichtsschädels. So war bei einigen unserer Patienten mit Hertelwerten von 15-17 mm schon eine deutliche Protrusio zu sehen.

Zum anderen wird die Vergleichbarkeit von verschiedenen Meßwerten dadurch eingeschränkt, daß nur Meßwerte bei gleicher Basis miteinander in Beziehung zu setzen, aber Hertelmeßgeräte verschiedener Hersteller mit nicht identischer Bau- und Arbeitsweise gebräuchlich sind. Hieraus ergeben sich für die Beurteilung des Hertelwertes folgende Einschränkungen: Er ist ein geeigneter Parameter nur zur Verlaufskontrolle einer Protrusio beim gleichen Patienten, unter Verwendung des gleichen Gerätetyps, bei identischer Basiseinstellung, sowie zur Differenzbestimmung bei Fällen von einseitiger Protrusio und zur Verlaufskontrolle dieses Befundes. Er ist aber nicht geeignet zur Einordnung einer Protrusio in Klassen.

Aus diesen Gründen benutzen wird die einfache Form von WERNERs Schema, die den klinischen Ansprüchen völlig genügt, indem das jeweils hinsichtlich Therapie und/oder Prognose bedeutendste Symptom die Klassenzugehörigkeit bedingt.

2.3.2 Einteilung der endokrinen Ophthalmopathien nach ihrer Schilddrüsenfunktion

-329

Die Einteilung der e0 nach ihrer Schilddrüsenfunktion erfolgte wie von PICKARDT vorgeschlagen (63). Einfach ist die Diagnosestellung einer e0 bei Hyperthyreose und typischer Augensymptomatik. Diagnostische Probleme stellt vor allem die Gruppe der euthyreoten e0.

2.3.2.1 Euthyreote endokrine Ophthalmopathien

In diese Gruppe sind alle Patienten mit typischer Augensymptomatik, ohne T_4 -Erhöhung und klinische Zeichen einer Hyperthyreose einzuordnen (Abb. 17) (32, 59, 63). Mit T_3 -RIA und TRH-Test lassen sich auch bei diesen Patienten oft diskrete Störungen der Schilddrüsenhomeostase feststellen und können die Diagnose e0 erhärten:

2.3.2.1.1 Sekundäre Euthyreosen

Eine Gruppe der euthyreoten e0 bilden die Patienten mit einer sekundären Euthyreose nach vorangegangener Therapie einer Hyperthyreose, die teilweise eine persistierende TSH-Suppression im TRH-Test zeigen können.

2.3.2.1.2 Isolierte T_3 -Erhöhung

Mit der radioimmunologischen T_3 -Bestimmung kann eine zweite Gruppe von Patienten abgegrenzt werden, die bei isolierter T_3 -Erhöhung klinisch keine hyperthyreote Symptomatik zeigen. Der TRH-Test als empfindlichster Parameter ist hier ebenfalls bereits supprimiert (32, 59, 86).

Verschiedene Autoren (77, 80) versuchen auch, die bis jetzt noch nicht klassifizierten Fälle euthyreoter e0

mit TRH-Test bzw. T_3 -Suppressionstest, sowie durch den Nachweis von Immunglobulinen, die spezifisch an Rezeptoren von Thyreozyten binden und diese eventuell stimulieren (TSI), weiter aufzuschlüsseln. Ein supprimierter (negativer) TRH-Test korreliert gut zu einem negativen Ausfall des T_3 -Suppressionstests der Radiojodaufnahme (32, 59). Daher kann dieser relativ aufwendige Funktionsparameter, der früher gern zur weiteren Diagnostik der euthyreoten e0 herangezogen wurde, jetzt durch den einfacheren TRH-Test ersetzt werden. Beobachtungen von WENZEL (86), die zeigen sollen, daß diese Korrelation nicht unbedingt auch in umgekehrter Richtung gelten muß, sind wegen kleiner Fallzahlen, unterschiedlicher Auswahl der Patientengruppen und unterschiedlicher Ausführung des TRH-Testes schwer mit den oben genannten Arbeiten (32, 59) zu vergleichen. Die weitere Einteilung unter Berücksichtigung der eben diskutierten Kriterien erlaubt die Unterscheidung vier zusätzlicher Patientengruppen:

2.3.2.1.3 Patienten mit nachgewiesenen TSI und negativem TRH-Test (bzw. T_3 -Suppressionstest)

Die Euthyreose dieser Patienten könnte dadurch erklärt werden, daß die Schilddrüse durch autoimmune Prozesse weitgehend destruiert wurde und ausgebrannt ist. Der Einfluß der stimulierenden Antikörper könnte verhindern, daß diese Patienten in eine Hypothyreose abgleiten. Meist finden sich bei diesen Patienten auch hohe Thyreoglobulin- und mikrosomale Antikörpertiter.

2.3.2.1.4 Patienten mit TSI bei normalem TRH-Test

In diesen Fällen scheinen die Antikörper zwar an den Rezeptoren zu binden, vermögen diese aber mangels Spezifität nicht zu stimulieren.

2.3.2.1.5 Patienten ohne TSI aber mit negativem TRH-Test

Hier postuliert man eine Empfindlichkeitsdissoziation der peripheren und zentralen Rezeptoren gegenüber Schilddrüsenhormonen, wobei die zentralen (hypophysären) Rezeptoren empfindlicher wären (13, 86).

2.3.2.1.6 Patienten ohne TSI und mit normalem TRH-Test (bzw. normalem T_3 -Suppressionstest)

Diese Fälle können als die einzigen echten euthyreoten e0 aufgefaßt werden. Hier kann weder klinisch noch laborchemisch irgendein pathologischer Schilddrüsenbefund erhoben werden.

Die hier gezeigte Heterogenität der Gruppe der euthyreoten e0 läßt es sinnvoll erscheinen, bei der Einteilung von der Gruppe der primären Euthyreosen noch eine Gruppe der sog. subklinischen Hyperthyreosen abzutrennen. Hier sind dann als Frühform oder unvollständig ausgeprägte Form einer Hyperthyreose die Fälle mit supprimiertem TRH-Test bei peripher normalen Hormonwerten, sowie die Patienten mit einer T_3 -Erhöhung ohne klinische Hyperthyreosezeichen einzuordnen (57).

Unter Zuhilfenahme von T_3 -RIA und TRH-Test konnten in der vorliegenden Arbeit außer in 6 Fällen bei allen der anfänglich 22 euthyreoten Patienten diskrete Schilddrüsenfunktionsstörungen gefunden werden. Diese Befunde schließen aber z.B. einen Tumor nicht aus. Deshalb ist eine weitere Abklärung der verdächtigen Augensymptomatik durch andere spezifische Verfahren immer anzustreben, zumal eine TSI-Bestimmung in der klinischen Routine nicht durchführbar ist.

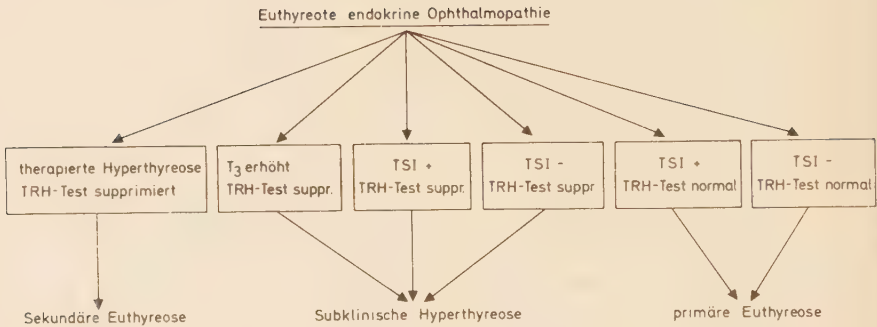


Abb. 17: Einteilung der euthyreoten endokrinen Ophthalmopathien

2.3.3 Diskussion der eingesetzten Untersuchungsverfahren

Der Radiojodzweiphasentest wurde bis auf wenige Indikationen durch die in-vitro-Diagnostik der Schilddrüsenfunktion abgelöst. Da er bei einigen Fällen der euthyreoten e0 einen beschleunigten Umsatz zeigen kann (31, 36, 64), wird er zur Diagnostik dieses Krankheitsbildes noch relativ häufig eingesetzt. Abzugrenzen sind hierbei aber immer Euthyreosen mit beschleunigtem Umsatz bei verkleinertem thyreoidalen Jodpool, Jodfehlverwertung und Thyreoiditis (30, 31). Euthyreote e0

sind außerdem oft den subklinischen Hyperthyreosen zuzuordnen (s.o.) und dann durch TRH-Test und T_3 -RIA definiert (32, 57). Bei unseren Patienten hatte der Radiojodtest deshalb keine spezifische diagnostische Wertigkeit. Er diene vor allem als Grundlage zur Berechnung einer therapeutischen Radiojoddosis.

Außer in diesen Fällen sollte der Radiojodzweiphasentest nicht zuletzt auch wegen der nicht gering zu schätzenden Strahlenbelastung (50 - 100 rad Schilddrüsendosis) und des zeitlichen Aufwands für den Patienten nur mehr bei wenigen Indikationen eingesetzt werden (1, 42), wie bei einigen Fällen unklarer Hyperthyreose in Kombination mit dem Suppressionstest und zur Diagnostik von Jodfehlverwertungen (Schilddrüsendepletionstest). Auch die Indikation zum Schilddrüsenstimulationstest beim szintigraphischen Nachweis von unterdrücktem Schilddrüsengewebe besteht nicht mehr, da auf diese komplikationsreiche Untersuchung unter Verwendung eines übersteuerten Szintigramms verzichtet werden kann (93).

Mikrosomale- und Thyreoglobulinantikörper wurden in einem geringeren Prozentsatz gefunden, als bei Schilddrüsenerkrankungen in der Literatur angegeben ist (27). Die Ursache dafür dürfte die mangelhafte Empfindlichkeit der verwandten Testmethoden sein. In einem Fall von subklinischer Hypothyreose wiesen die Antikörperbefunde auf eine autoimmune Pathogenese hin (sog.: symptomlose autoimmune Thyreoiditis) (25). In den anderen Fällen konnten Antikörperbestimmungen nichts zur Diagnosestellung beitragen. Antinukleäre Antikörper und Antikörper gegen glatte Muskulatur, quergestreifte Muskulatur, sowie gegen Partietalzellen traten in einer Häufigkeit wie im Normalkollektiv auf (27).

Der Fischbioassay hat sich zwar wegen methodischer Schwierigkeiten, den berechtigten Zweifeln an der Vergleichbarkeit der pathogenetischen Vorgänge beim Fisch

und beim Menschen, sowie wegen mangelnder Spezifität in der klinischen Diagnostik nicht durchsetzen können. Er stellt aber immer noch das einzige Verfahren dar, das eine exophthalmogene Aktivität im Serum erkrankter Patienten objektivieren kann. In unserem Kontrollkollektiv traten keine falsch positiven Ergebnisse auf, sodaß der Assay mit 71 % Trefferquote bei positivem Ausfall eine relativ hohe spezifische Aussagekraft besaß. In Kombination mit Ultrasonographie oder CT war die Diagnosestellung in fast allen Fällen einer eO möglich (Abb. 16). Ein Routineeinsatz des Fba erscheint uns aber wegen der oben beschriebenen methodischen Schwierigkeiten und der beachtenswerten Rate falsch negativer Ergebnisse nicht empfehlenswert.

Die Ultrasonographie (A-scan) zeigte in einem hohen Prozentsatz bei der eO spezifische Veränderungen. Außerdem kann offenbar nach OSSOINIG (60, 61), mit diesem Verfahren ein weiter Bereich der Differentialdiagnosen der eO erfaßt werden.

Als besonders konstanter Befund bei eO erweist sich der extrem hohe Reflexionsgrad (95-100%), wesentlich für die Abgrenzung von Raumforderungen tumoröser oder vaskulärer Genese, die im allgemeinen einen niedrigeren Reflexionsgrad besitzen. Diese bessere Schalleitung des entzündlich veränderten Gewebes bei eO bedingt eine größere Eindringtiefe des Schalles und somit die diffuse Verbreiterung der Echokomplexe, sowie deren langsames konvexbogiges Abfallen nach rechts hin.

Die Nachteile dieser Methode liegen in der Schwierigkeit der Beurteilung der Echogramme. Die geringe Standardisierung der Untersuchungsbedingungen (Aufsetzpunkte des Schallkopfes, Schallrichtung), sowie der mehr qualitative Charakter der Bewertungskriterien birgt die Gefahr mangelnder Objektivität der Befunde. Außerdem zeigen die sonographischen Befunde keine Korrelation zum Schweregrad der Ophthalmopathie der untersuchten Pa-

tienten. Diese Tatsache schränkt die Aussagekraft der Sonographie besonders für Verlaufsuntersuchungen am gleichen Patienten ein.

Unter Berücksichtigung dieser Einschränkungen und in der Hand eines erfahrenen Untersuchers kann die Ultrasonographie der Orbita im A-scan-Verfahren jedoch als spezifisches diagnostisches Hilfsmittel erster Wahl bei Patienten mit einer protrusio bulbi empfohlen werden. Dieses nicht aufwendige, den Patienten zudem nicht belastende Untersuchungsverfahren erweist sich vor allem bei Patienten mit einer einseitigen protrusio bulbi bei Euthyreose durch die Erfassung auch der Differentialdiagnosen der einseitigen e0 als sehr wertvoll.

Die Computertomographie als nicht invasives Verfahren liefert objektive und verlässliche Befunde hinsichtlich pathologisch-anatomischer Veränderungen bei e0 (80 % Trefferquote). Die CT erscheint wegen des hohen apparativen Aufwandes erst dann angebracht, wenn andere Methoden nicht zum Ziel geführt haben, z.B. bei der Differentialdiagnose mancher Raumforderungen tumoröser oder vaskulärer Genese.

Für e0 spezifische Veränderungen zeigten sich im CT in Übereinstimmung mit der Literatur (19) in erster Linie am m. rectus medialis. Der Muskel ist wegen seiner günstigen Topographie am besten aufzufinden und seine Beurteilung wird auch nicht, wie beim m. rectus lateralis, von parallel laufenden dichten Knochenstrukturen durch Überstrahlung und Reflexe erschwert. Die ebenfalls beobachteten Verdichtungen im Apexbereich dürften durch die Verdickung des Ansatzringes aller geraden Augenmuskeln (Conus muscularis) bedingt sein und für Opticusläsionen wie Visusverlust und Gesichtsfeldeinschränkungen des Schweregrads VI verantwortlich sein (19). Identische Befunde ließen sich auch bei einigen Fällen mit einseitiger Protrusio erheben. Bei symmetrischer Pro-

trusio zeigten sich, wie auch bei anderen Autoren (85), nicht immer alle geraden Augenmuskeln gleichmäßig verdickt.

Dichtemessungen im Retrobulbärbindegewebe sind nicht erforderlich, da signifikante Veränderungen auch nach Gabe eines Kontrastmittels nicht meßbar waren. Vergleichbare Befunde wurden von ENZMANN et al. (19) erhoben, die keinen signifikanten Dichteunterschied am Retrobulbärfettgewebe bei 4 Patienten mit e0 und 2 normalen Patienten fanden. Dichtemessungen im Bereich der extraoculären Muskulatur erscheinen problematisch, da hier die Schichtdicke größer als die Muskeldicke ist, und dadurch nicht selektiv Muskulatur gemessen werden kann. Damit stehen wir im Gegensatz zu WENDE et al. (85), die über geringe statistisch nicht signifikante Dichteunterschiede der extraoculären Muskulatur bei e0 im Vergleich zur normalen Muskulatur berichten, sowie zu WACKENHEIM et al. (83), die einen geringen Dichteanstieg (9 Skalentile) nach Kontrastmittelgabe beobachteten.

Die Ultrasonographie im B-scan-Verfahren, mit der bei WERNER (89) sogar in allen Fällen von Mb. BASEDOW Augenmuskelverdickungen wie bei e0 beschrieben wurden, hat auf dem Gebiet der Tumordiagnostik keine Vorteile gegenüber der CT, ist aber bei relativ hohem apparativen Aufwand nur für Orbitauntersuchungen geeignet, und so weniger universell einsetzbar als die CT. Im Vergleich zur Ultrasonographie im A-scan-Verfahren ist sie wesentlich aufwendiger; kleinere Prozesse vor allem in Knochennähe können aber leicht übersehen werden (61).

Auf alle zusätzlichen, zur Diagnostik der e0 noch angewandten invasiven und nicht-invasiven Methoden (28), z.B. Hirnszintigraphie, Gefäßdarstellungen und Xeroradiographie, kann bei rationellem Einsatz der hier untersuchten Methoden in der Regel verzichtet werden.

3. Zusammenfassung

Eine Methode zur Durchführung eines Fischbioassays (Fba) zur Messung einer exophthalmogenen Serumaktivität mit Karauschen als Versuchstiere wurde beschrieben. Aussagekraft und Grenzen des Assays wurden im Vergleich mit vielen ähnlichen Verfahrensweisen diskutiert.

44 Patienten mit dem Verdacht auf eine endokrine Ophthalmopathie (e0) wurden untersucht. Neben der spezifischen Schilddrüsendiagnostik T_3 -RIA, T_4 -RIA, TBI, TRH-Test, Schilddrüsenzintigramm, Radiojodtest und der Bestimmung von Schilddrüsenantikörpern wurden Ultrasonographie (A-scan) und Computertomographie (CT) der Orbita, sowie der Nachweis exophthalmogener Serumaktivität im beschriebenen Fba zur Diagnostik durchgeführt.

39 endokrine Ophthalmopathien wurden diagnostiziert. Für die e0 typische Sonogramme fanden sich in 80 %. Im Fba konnte bei 71 % der Patienten mit e0 biologische Serumaktivität nachgewiesen werden. Die CT ergab bei 26 von 34 Patienten mit e0 charakteristische Veränderungen in Form einer Verdickung der mm. recti mediales und/oder der mm. recti laterales, sowie bei 18 Patienten eine Verdichtung im Bereich der Orbitaspitze. Im Retrobulbärbindegewebe zeigte sich nach Kontrastmittelgabe keine signifikante Dichtezunahme.

Die Sonographie erwies sich als spezifisches diagnostisches Hilfsmittel erster Wahl bei Verdacht auf eine e0. Der Fba, immer noch das einzige Verfahren zur Objektivierung exophthalmogener Serumaktivität, wurde wegen methodischer Schwierigkeiten sowie der relativ hohen Rate falsch negativer Ergebnisse zur Routinediagnostik nicht empfohlen.

Die objektiven Befunde der CT lieferten zusätzliche Informationen nur für die Differentialdiagnostik solcher Fälle von protrusio bulbi, die klinisch, laborchemisch und mit der Ultrasonographie nicht diagnostiziert werden konnten.

V. Literaturverzeichnis

- (1) Adam, W.: Der Radiojodzweiphasentest, Therapiewoche 27, 4650-4654 (1977)
- (2) Aird, R.B.: Experimental exophthalmos and the associated myopathy induced by the thyrotropic extract. Arch.Ophthal. 24, 1167-1178 (1940)
- (3) Albert, A.: The experimental production of exophthalmos in fundulus by means of anterior pituitary extracts. Endocr. 37, 389-406 (1945)
- (4) v.Basedow, C.A.: Exophthalmus durch Hyperthrophie des Zellgewebes in der Augenhöhle. Wschr.ges.Heilk. 6, 197-204 und 220-228 (1840)
- (5) Bernard, C.: Sur les effects de la section de la portion céphalique du grand sympathique. C.R.Soc.Biol. (Paris) 4, 168 (1852), (zit. n. Horster, 1967).
- (6) Beutner, E.H.,
G. Wick,
M.R. Sepulveda,
K. Monin: Standardisation of immunfluorescence. Ed. by Holborow, E.J. Blackwell Scientific Publications Oxford (1970)
- (7) Blottner, A.,
H. Deckart,
S. Spitz: Methodische Probleme zur Bestimmung des exophthalmusproduzierenden Faktors (EPF) im biologischen Test. Radiobiol.Radiother. 6, 773-777 (1975)
- (8) Bolonkin, D.,
R.L. Tate,
J.H. Lubert,
L.D. Kohn,
R.J. Winand: Experimental exophthalmos. J.Biol.Chem. 250, 6516-6521 (1975)
- (9) Brownlie, B.E.W.,
O.A.G. Newton,
S.P. Singh: Ophthalmopathy associated with primary hypothyroidism. Acta Endocr. 79, 691-699 (1975)
- (10) Brunish, R.,
B. Sorensen: Histological changes in experimental exophthalmos of carassius auratus. Acta Endocr. 44, 606-612 (1963)

- (11) Bürgi, H.,
M.P. König: Endokrine Ophthalmopathie.
Schweiz.med.Wschr. 105, 1101-
1110 (1975)
- (12) Canadell, J.M.,
J. Barraquer: Exoftalmia endocrina publica-
ciones monograficas del insti-
tuto Barcelona:
Barraquer, 39-44 (1958)
- (13) Clifton-Bligh, P.,
G.E. Silverstein,
G. Burke: Unresponsiveness to thyrotro-
pin-releasing hormone (TRH) in
treated Graves' hyperthyroidism
and in euthyroid Graves' disease.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 38,
531-538 (1974)
- (14) Dedman, M.L.,
J.S. Fawcett,
C.J.O.R. Morris: The exophthalmogenic activity
of bovine thyrotrophic prepa-
rations.
J.Endocr. 39, 197-205 (1967)
- (15) Der Kinderen, P.J.: EPS, LATS and exophthalmos.
In: Thyrotoxicosis.
Ed. Irvine, W.J., p. 221,
Edinburgh: Livingstone (1967)
- (16) Dobyms, B.M.,
L.A. Wilson: An exophthalmos-producing sub-
stance in the serum of pa-
tients suffering from pro-
gressive exophthalmos.
J.Clin-Endocr. 14, 1393-1402
(1954)
- (17) Donaldson, S.S.,
M.A. Bagshaw,
J.P. Kriss: Supervoltage orbital radio-
therapy for Graves' ophthalmo-
pathy.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 37,
276-285 (1973)
- (18) Doniach, D.,
A. Florin-Christensen: Autoimmunity in the patho-
genesis of endocrine exophthal-
mos.
Clin.Endocrin.Metab. 4, 341-350
(1975)
- (19) Enzmann, D.,
W.H. Marshall,
A.R. Rosenthal,
J.P. Kriss: Computed tomography in Graves'
ophthalmopathy.
Radiology 118, 615-620 (1976)

- (20) Fahey, J.L.,
E.W. Terry: Ion exchange chromatography and gel filtration.
Ed. by Weir, D.M.: Handbook of experimental immunology, Blackwell Scientific Publications Oxford, London, Edinburgh, Melbourne, 2nd Edition 7.1.-7.15 (1973)
- (21) Fells, P.,
D. Doniach,
N.F. Lawton: Diagnosis and management of dysthyroid exophthalmos.
Mod.Probl.Ophthal. 14, 409-413 (1975)
- (22) Filehne, W.: Zur Pathogenese der Basedowschen Krankheit.
S.-B.phys.-med.Soc.Erlangen 12, 177-182 (1879)
- (23) Flajani, G.: Sopra un tumore nell' anteriore parte dell collo. Collezione d'osservazione e riflessioni di chirurgia. Bd. II, Rom (1802)
- (24) Gley, E.: De l'exophtalmie consécutive à la thyroïdectomie.
C.R.Soc.Biol. 68, 858-860 (1910)
- (25) Gordin, A.,
P. Saarinen,
R. Pelkonen,
B.A. Lamberg: Serum thyrotrophin and the response to thyrotrophin releasing hormone in symptomless autoimmune thyroiditis and in borderline and overt hypothyroidism.
Acta Endocr. 75, 274-285 (1974)
- (26) Graves, R.J.: Clinical lectures, London Med. Surg.J., Lecture XII, 516 (1835)
- (27) Grob, P.J. et al.: Klinisch-immunologische Tests Standortbestimmung 1976.
Redaktionelle Beilage zur Schweiz.med.Wschr. 107 (1977)
- (28) Grove, A.S.: Evaluation of exophthalmos.
New Engl.J.Med. 292, 1005-1013 (1975)
- (29) Grumet, F.C.,
R.O. Payne,
J. Konishi,
J.P. Kriss: HL-A antigens as markers for disease susceptibility and autoimmunity in Graves' disease.
J.clin.Endocr. 39, 1115-1119 (1974)

- (30) Heinze, H.G.,
J. Beckebans,
K.W. Frey,
H.W. Pabst,
J. Richter,
K. Schwarz,
P.C. Scriba: Über die Schilddrüsenfunktion
der endemischen Struma.
Röfo 110,5 717-728 (1969)
- (31) Heinze, H.G.,
K.W. Frey,
P.C. Scriba: Methoden und Ergebnisse der
Schilddrüsenfunktionsdiagnostik
im bayerischen Jodmangelgebiet.
Röfo 108,5 596-606 (1968)
- (32) Hesch, R.D.,
M. Huefner,
A. von zur Mühlen,
D. Emrich: Triiodothyronine levels in
patients with euthyroid endo-
crine exophthalmos and during
treatment of thyrotoxicosis.
Acta Endocr. 75, 514-521 (1974)
- (33) Hogben, L.: Studies on internal secretion.
I. The effect of pituitary
(anterior lobe) injection upon
normal and thyroidectomized
axolotls.
Proc.roy.Soc.B. 94, 204-215
(1922/23)
- (34) Hollwich, F.: Augenheilkunde.
Georg Thieme Verlag Stuttgart,
S. 258-265 (1976)
- (35) Horster, F.A.: Hypophysenvorderlappenaktivität
und Nachweis eines Exophthalmus-
produzierenden-Faktors (EPF) im
Serum.
Verh.Deutsch.Ges.Inn.Med. 71,
275-278 (1965)
- (36) Horster, F.A.,
E. Klein: Exophthalmus-produzierender Fak-
tor (EPF) und thyreoidaler Jod-
umsatz bei der Endokrinen Oph-
thalmopathie.
Acta Endocr. 46, 95-102 (1964)
- (37) Horster, F.A.,
E. Klein: Zur Pathogenese der Endokrinen
Ophthalmopathie.
11.Symp.dtsch.Ges.Endokr.
Berlin-Göttingen-Heidelberg
Springer, 243-246 (1964)

- (38) Kassem, R.M.,
M.A. Labib,
A.F. El-Zayat: Studies on the activity of the exophthalmos-producing substances (EPS), III. Correlation with the degree of exophthalmos. Bull.Ophth.Soc.Egypt. 62, 273-279 (1970)
- (39) Kemper, F.,
K. Helmecke: Neuere Untersuchungen zur Beeinflussung des experimentellen Exophthalmus. Verh.dtsch.Ges.Inn.Med. 71, 271-274 (1965)
- (40) Klein, E.,
J. Kracht,
H.L. Krüskemper,
D. Reinwein,
P.C. Scriba: Klassifikation der Schilddrüsenerkrankheiten. Dtsch.med.Wschr. 98, 2249-2251 (1973)
- (41) Klein, E.,
H. Zimmermann,
H. Lins: Die Schilddrüse bei endokriner Ophthalmopathie. Endokrinologie 39, 44-74 (1969)
- (42) König, M.P.,
H. Bürgi,
H. Kohler,
H. Rösler,
H. Studer: Wann ist eine Radioisotopendiagnostik bei Schilddrüsenerkrankungen indiziert, wann überflüssig? Schweiz.med.Wschr. 105, 361-367 (1975)
- (43) Kohn, L.D.,
R.J. Winand: Experimental exophthalmos. Israel J.Med.SCI. 10, 1348-1363 (1974)
- (44) Konishi, J.,
M.M. Herman,
J.P. Kriss: Binding of thyroglobulin and thyroglobulin-antithyroglobulin immune complex to extraocular muscle membrane. Endocrinology 95, 434-446 (1974)
- (45) Kriss, J.P.,
J. Freeman: Radioisotopic thyroidolymphography in patients with Graves' disease. J.Clin.Endocr. 31, 315-324 (1970)

- (46) Kurata, N.,
H. Toribe,
T. Okusu,
F. Hibuse,
Y. Tanaka,
K. Shiota: A problem on the bioassay of
exophthalmos-producing
activity using goldfish.
Osaka City Medical Journal 18,
37-50 (1972)
- (47) Lahrtz, Hg.,
K. Schemmel: Über Immunphänomene bei
Schilddrüsenerkrankungen.
Therapiewoche 50, 4869-4871
(1973)
- (48) Loeb, L.,
H. Friedman: Exophthalmos produced by in-
jections of acid extracts of
anterior pituitary gland of
cattle.
Proc.Soc.Exp.Biol. (N.Y.) 29,
648-650 (1932)
- (49) Lonergan, C.,
D. Babiarz,
G. Burke: Isoelectric focusing of long-
acting thyroid stimulator
immunoglobulin G.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 36,
439-444 (1973)
- (50) Lowry, O.H.,
N.J. Rosebrough,
A.L. Farr,
R.J. Randall: J.Biol.Chem. 193, 265 (1951)
- (51) Mahieu, P.,
R. Winand: Demonstration of delayed hyper-
sensitivity to retrobulbar and
thyroid tissues in human exoph-
thalmos.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 34,
1090-1092 (1972)
- (52) Matty, A.J.,
D. Menzel,
J.E. Bardach: The production of exophthalmos
by androgens in two species of
teleost fish.
J.Endocrin. 17, 314-318 (1958)
- (53) Mayr, W.R.,
H. Ludwig,
R. Schernthaner,
R. Höfer: HLA CW3 in thyrotoxicosis
patients with and without endo-
crine ophthalmopathy.
Tissue Antigens 7, 243-246
(1976)

- (54) McDougall, J.R.,
J.P. Kriss: Management of the eye manifestations of thyroid disease. In International Encyclopaedia of Pharmacology and Therapeutics (im Druck).
- (55) McGill, D.A.: Some investigations into endocrine exophthalmos. Quart.J.Med., New Series XXIX, 115, 423-441 (1960)
- (56) McKenzie, J.M.,
E.P. McCullagh: Observations against a causal relationship between the long-acting thyroid stimulator and ophthalmopathy in Graves' disease. J.Clin.Endocr. 28, 1177-1182 (1968)
- (57) von zur Mühlen, A.: Neuere Aspekte bei der Diagnostik der Schilddrüsenüberfunktion. Therapiewoche 16, 2082-2090 (1975)
- (58) Munro, R.E.,
L. Lamki,
V.V. Row,
R. Volpe: Cell-mediated immunity in the exophthalmos of Graves' disease as demonstrated by the migration inhibiting factor (MIF) test. J.Clin.Endocrinol.Metab. 37, 286-292 (1973)
- (59) Ormston, B.J.,
L. Alexander,
D.C. Evered,
F. Clark,
T. Bird,
D. Appleton,
R. Hall: Thyrotrophin response to thyrotrophin-releasing hormon in ophthalmic Graves' disease: Correlation with other aspects of thyroid function, thyroid suppressibility and activity of eye signs. Clin.Endocr. 2, 369-376 (1973)
- (60) Ossoinig, K.: Die Ultraschalldiagnostik der Orbita. Klinische Mbl. Augenheilk. 149, 817-839 (1966)
- (61) Ossoinig, K.: Routine Ultrasonography of the orbit. Int.Ophthalmol.Clin. 2, 613-642 (1969)

- (62) Parry, C.H.: Collections from the unpublished medical writings (of the late Caleb Hillier Parry). London: Bd. II, S. 111 (1825)
- (63) Pickardt, C.R.,
K.P. Boergen,
H.G. Heinze: Endokrine Ophthalmopathie. Internist 15, 497-505 (1974)
- (64) Pickardt, C.R.,
K. Horn,
P.C. Scriba: Moderne Aspekte der Schilddrüsen-funktionsdiagnostik. Internist 13, 133-140 (1972)
- (65) Pimstone, B.L.,
R. Hoffenberg,
E. Black: Parallel assays of thyrotropin, long-acting thyroid stimulator and exophthalmos-producing substance in some endocrine disorders. J.Clin.Endocr. 23, 336-345 (1963)
- (66) Pisarcu A.,
N. Altschuler,
T.A. Davidson: Immune exophthalmos due to Haderian gland antigen. Endocrinology 83, 903-906 (1968)
- (67) Poncet, A.: De l'exophtalmie consécutive à la thyroïdectomie. Présentation d'animaux. C.R.Soc.Biol. (Paris) 68, 861-862 (1910)
- (68) Radola, R.J.: Isoelectric focusing in layers of granulated gels. Biochim.Biophys.Acta 295, 412-428 (1973)
- (69) Schemmel, K.,
G. Kreysing,
L. Weisbecker: Der Exophthalmus produzierende Faktor (EPF). Ergebnisse der inneren Med. und Kinderheilkunde, 30, 68-95 (1970)
- (70) Schemmel, K.,
L. Weisbecker,
W. Müller,
G. Kreysing: Synergistic and inhibitory activity of various hormones on the exophthalmos producing factors in sera of patients suffering from endocrine exophthalmos. Acta Endocr. 61, 407-414 (1969)

- (71) Schwarz, F.,
P.J. der Kinderen, M. Houtstra-Lanz: Exophthalmos-producing activity in the serum and in the pituitary of patients with Cushing's syndrome and acromegaly. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 22, 718-725 (1962)
- (72) Schwarz, F.,
P.J. der Kinderen, M. Houtstra-Lanz: The correlation between endocrine exophthalmos and exophthalmos producing substance (EPS). *Acta Endocr.* 51, 359-368 (1966)
- (73) Segal, R.L.,
S. Rosenblatt, I. Eliasoph: Endocrine exophthalmos during lithium therapy of manic-depressive disease. *New Eng.J.Med.* 289, 136-138 (1973)
- (74) Seif, F.J.,
F. Heni: Zur Pathogenese des Mo. Basedow. *Med. Welt* 28, 509-514 (1977)
- (75) Skrzypczak, J.: Zur Pathogenese und Differentialdiagnose des Exophthalmus. *Nervenarzt* 39, 151-165 (1968)
- (76) Smigiel, M.R.,
C.S. MacCarty: Exophthalmos. *Mayo Clinic Proc.* 50, 345-355 (1975)
- (77) Solomon, D.H.,
I.J. Chopra, U. Chopra, F.J. Smith: Identification of subgroups of euthyroid Graves' ophthalmopathy. *New Eng.J.Med.* 296, 181-185 (1977)
- (78) Stern, P.,
M. Stern: Experimenteller Exophthalmus. *Arzeim.-Forsch. (Drug Res.)* 25, 677-678 (1975)
- (79) Teng, C.S.,
B.R. Smith, J. Anderson, R. Hall: Comparison of thyrotrophin receptors in membranes prepared from fat and thyroid tissue. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 66, 836-841 (1975)

- (80) Teng, C.S.,
B. R. Smith,
B. Clayton,
D.C. Evered,
F. Clark,
R. Hall:
Thyroid-stimulating immuno-
globulins in ophthalmic
Graves' disease.
Clin.Endocrin. 6, 207-211
(1977)
- (81) Ullerich, K.,
O. Fishedick:
Endokrine Ophthalmopathie.
Klinische Symptomatik, Klassi-
fikation, diagnostische Einord-
nung, Behandlungsindikationen.
Röntgen-Bl. 29, 331-340 (1976)
- (82) Valk, T.W.,
R.E. Taylor,
S.B. Barker:
Production and measurement of
exophthalmos-producing factor
in guinea pigs.
Endocrinology 96, 151-159 (1975)
- (83) Wackenheim, A.,
W. van Damme,
P. Kosmann,
B. Bittighofer:
Computed tomography in ophthal-
mology.
Neuroradiology 13, 135-138
(1977)
- (84) Weissbecker, L.,
I. Kirmse,
W. Müller,
K. Schemmel:
Die Beeinflussung des tierexpe-
rimentellen Exophthalmus durch
verschiedene Hormone.
Klin.Wschr. 45, 661-664 (1967)
- (85) Wende S. et al.:
Computed tomography of orbital
lesions.
Neuroradiology 13, 123-134
(1977)
- (86) Wenzel, K.W.:
Variationen der Thyrotropin-
Releasing-Hormone (TRH) stimu-
lierten Thyreotropin (TSH)-
Antwort im Vergleich zum Schild-
drüsensuppressionstest und den
Trijodthyronin (T3)- und Thyro-
xin (T4)-Serumspiegeln bei soge-
nannter euthreoter endokriner
Ophthalmopathie.
Endokrinologie 66, 67-73 (1975)
- (87) Wenzel, K.W.,
H. Schleusner,
W. Weise:
Durch externe Schilddrüsenbe-
strahlung ausgelöste Hyperthy-
reose und Endokrine Ophthalmo-
pathie.
Dtsch.med.Wschr. 99, 2036-2039
(1974)

- (88) Werner, S.C.: Classification of the eye changes of Graves' disease. Clin. Endocr. 29, 982-984 (1969)
- (89) Werner, S.C.,
D.J. Coleman,
L.A. Franzen: Ultrasonographic evidence of a consistent orbital involvement in Graves' disease. New Eng. J. Med. 290, 1447-1450 (1974)
- (90) Whittingham, S.,
P.J. Morris,
F.I.R. Martin: HL-AS: A genetic link with thyrotoxicosis. Tissue Antigens 6, 25-26 (1975)
- (91) Wildmeister, W.,
F.A. Horster: Die Wirkung von synthetischem Thyrotropin-Releasing-Hormonen auf die Entwicklung eines experimentellen Exophthalmus beim Goldfisch. Acta Endocr. 68, 363-366 (1971)
- (92) Winand, R.J.,
Salmon, J.,
Lambert, P.H.: Characterization of the exophthalmogenic factor isolated from the serum of patients with malignant exophthalmos. In: Further advances in thyroid research. Fellingner, K., Höfer, R., (eds.) pp. 583-593. Wien: Vgl. d. Wiener Med. Akademie 1971
- (93) Wöhler, J.,
H.G. Heinze,
C.R. Pickardt,
F. Erhardt,
P.C. Scriba: Eine neue, risikolose Methode zur Diagnostik dekompensierter autonomer Adenome der Schilddrüse. Dtsch. med. Wschr. 99, 1240-1242 (1974)

Verzeichnis der im Text verwendeten Abkürzungen

CT	Computertomographie
E	Exophthalmus
eO	endokrine Ophthalmopathie
EPF	Exophthalmus produzierender Faktor
Fba	Fischbioassay zur Bestimmung exophthalmogener Serumaktivität
ICD	Intercornealdistanz
LATS	long acting thyroid stimulator
RIA	Radioimmunoassay
T ₃	Trijodthyronin
T ₄	Tetrajodthyronin
TRH	thyrotropin releasing hormone
TSH	thyreostimulating hormone
VK	Variationskoeffizient

L e b e n s l a u f

Am 2.8.1954 wurde ich als Sohn des Dipl. Ing. Franz Schöner und seiner Ehefrau Charlotte Schöner, geb. Pretzl, in München geboren.

Von 1960 bis 1964 besuchte ich die Volksschule an der Grandlstraße in München-Obermenzing. Im September 1964 trat ich in das mathematisch-naturwissenschaftliche Max-Planck-Gymnasium in München-Pasing ein. 1973 legte ich dort die Reifeprüfung ab.

Im November 1973 nahm ich das Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München auf. Im August 1975 legte ich hier die ärztliche Vorprüfung, im August 1976 den ersten Teil, im August 1978 den zweiten Teil und im Dezember 1979 den dritten Teil der ärztlichen Prüfung ab.

Von 1976 bis 1978 arbeitete ich bei Herrn Professor Karl an der Medizinischen Klinik II im Klinikum Großhadern an der Erstellung der vorliegenden Dissertation.

Am 19.12.1979 erhielt ich die Approbation als Arzt.

